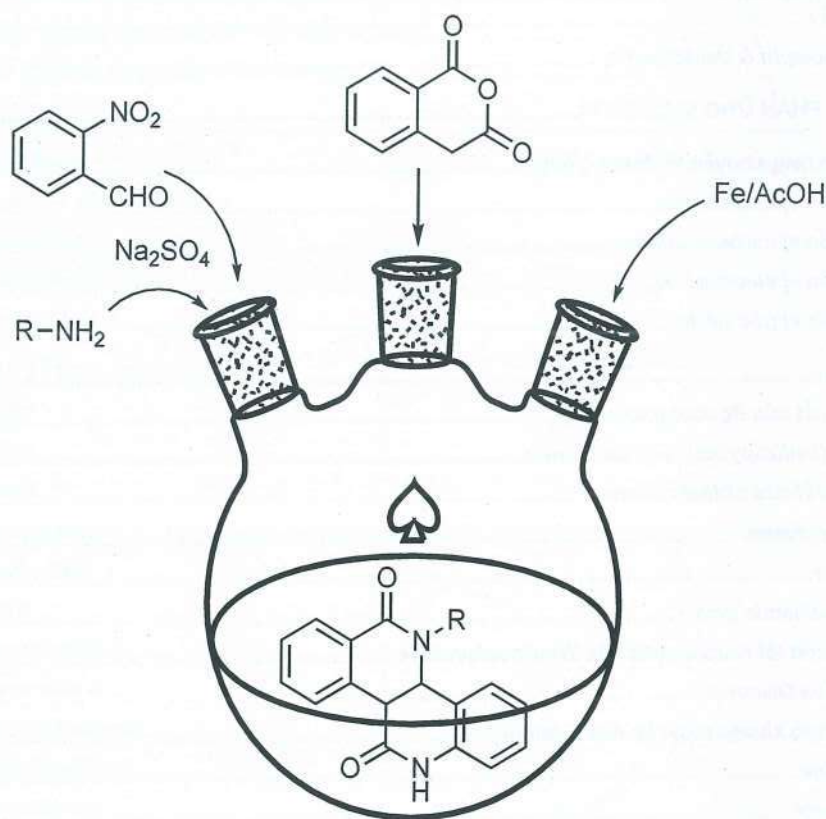


CHEMISTRY FOR A BETTER TOMORROW

100+ BÀI TẬP

CHUỖI PHẢN ỨNG HỮU CƠ



LÊ ĐỨC THÀNH

MỤC LỤC

CHỦ ĐỀ 1. PHẢN ỨNG CƠ BẢN CỦA CÁC NHÓM CHỨC.....	9
1. Captodiamine	9
2. Ammosamide B	10
3. Multistriatin	11
4. Absciscic acid	12
5. Centrolobine	13
6. Oncinotin-11-one	14
7. Platynecine	15
8. Levorphanol	16
9. Tamiflu	17
10. Tamiflu	18
11. Laurenene	19
12. PS-5	20
13. Vernolepin & Vernomenin	21
CHỦ ĐỀ 2. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ.....	22
I. Các phản ứng chuyển vị thường gặp	22
1. Chuyển vị nucleophile	22
2. Chuyển vị carbene, nitrene	32
3. Chuyển vị electrophile	33
4. Chuyển vị gốc tự do	36
II. Luyện tập	38
1. Dẫn xuất của Podophyllotoxin	38
2. Ethyl (3-nitropyridin-4-yl)carbamate	39
3. Dẫn xuất của phthalazinone	40
4. β -longipinene	41
5. Crinine	42
6. Byssochlamic acid	43
7. Tổng hợp lõi Carbocyclic của Tricycloclavulone	44
8. Rhein và Diacerhein	45
9. Tổng hợp khung tricyclic của Cyathin	46
10. Stenine	47
11. Glycyrol	48
12. α -Oplopenone	49
CHỦ ĐỀ 3. PHẢN ỨNG PERICYCLIC	50
I. Sơ lược về phản ứng Pericyclic	50
1. Thuyết orbital phân tử (MO)	50

2. Phản ứng cộng đóng vòng (Cycloaddition)	52
3. Phản ứng electrocyclic.....	59
4. Chuyển vị sigmatropic.....	63
II. Luyện tập.....	69
1. Lamellodysidine A.....	69
2. Vincadifformine	70
3. Himbacine	71
4. Xylopinin	72
5. Veticadinol	73
6. Amabiline	74
7. Codeine	75
CHỦ ĐỀ 4. PHẢN ỨNG GHÉP CHÉO.....	76
I. Sơ lược về các phản ứng ghép chéo.....	76
1. Giới thiệu về hợp chất kim loại chuyển tiếp.....	76
2. Một số phản ứng ghép chéo thường gặp.....	76
II. Luyện tập.....	84
1. Strychnine.....	84
2. Chất chủ vận Minalrestat.....	85
3. Sertraline.....	86
4. Dolabellatrienone	87
5. Archazolide A.....	88
100 CHUỖI TỔNG HỢP TOÀN PHẦN	90
1. DAB1	90
2. LAB1.....	91
3. DAB1	92
4. Retronecine	93
5. Luciduline	94
6. pHTX.....	95
7. Nankakurine B	96
8. Lyconadin C.....	97
9. Histrionicotoxin.....	98
10. Retronecine	99
11. Heliotridine.....	100
12. Prostaglandin E2.....	101
13. Prostaglandin A1.....	102
14. Hydrocodone.....	103
15. Gephyrotoxin.....	104
16. 16,18-Reserpinediol	105

17. Ningalin D	106
18. Cedrol	107
19. 5- <i>epi-trans</i> -DHQ-195A	108
20. Chinensiolide B	109
21. Ibogamine	110
22. Aplydactone	111
23. Batrachotoxin	112
24. Berkeleyone A	114
25. Himalensine A	115
26. Stellentin E	117
27. Pleuromutilin	118
28. Cephalocyclidin A	119
29. Scabrolide A	120
30. Dragmacidin F	122
31. Meloscine	123
32. Ryanodol	124
33. Pricrinine	125
34. Gymnodimine	126
35. Morphine	127
36. Eupalinilide E	128
37. Paspalinine	129
38. Rhodonoids A	131
39. Conidiogenol	132
40. Dihydroxanthatin	133
41. Murrayazoline	134
42. Voacangalactone	136
43. Tetrapetalone A	137
44. Viridine	138
45. Salvileucalin B	140
46. Harringtonolide	142
47. Longeracinphyllin A	143
48. Lycoposerramine-S	144
49. Zygosporin E	145
50. Gelsemoxonine	146
51. Aspergillin PZ	147
52. Flueggine A	148
53. Asperaculin A & Penifulvin D	149
54. Guanacastepene N	150
55. Mitrephorone A	151
56. Salimabromide A	153

57. Wortmannin	154
58. Vinigrol	155
59. Lycoposerramine V	157
60. Camptothecin	158
61. Presilphiperfolan-8-ol	160
62. Oridonin	161
63. Kalihinol C	162
64. N-Carbomethoxy-10,22-dioxokopsane	163
65. Pentalenolactone	164
66. Mannolide C	165
67. Calyciphylline R	166
68. Daphnegraciline	168
69. Quinine	169
70. Cladantholide	170
71. Bipolamine I	171
72. Phaeocaulisin A	172
73. Principinol D	173
74. Euphorikanin A	174
75. Corymine	175
76. Dactylolide	176
77. Lucidumone	177
78. Dendrobine	178
79. Vinigrol	179
80. Kopsifoline D	180
81. Arcutinine	181
82. Pluraflavin A des-carbohydrate	182
83. Communesin A	183
84. Cephanolide A	184
85. Mollanol A	185
86. Rameswaralide	187
87. 7-epi- β -Bulnesene	188
88. Nakadomarin A	189
89. Cycloclavine	190
90. Paniculatine	191
91. Dysidiolide	192
92. β -Amyrin	193
93. Dragmacidin D	195
94. Minfiensine	197
95. Aspidophytine	198
96. Hirsutine	200

97. <i>Magellanine</i>	201
98. <i>Magellanine</i>	202
99. <i>Cortistatin A</i>	203
100. <i>Cortistatin J</i>	204
CHUỖI PHẢN ỨNG HỮU CƠ TRONG ĐỀ THI CHỌN ĐỘI TUYỂN QUỐC GIA DỰ THI OLYMPIC HOÁ HỌC QUỐC TẾ NĂM 2024	205
1. <i>Nghiên cứu phản ứng hữu cơ</i>	205
2. <i>Chuyển hoá citronellal trong tinh dầu sả</i>	206
3. <i>Hoá học của indole</i>	209
4. <i>Tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên</i>	211
CÁC CHỮ VÀ KÝ HIỆU VIẾT TẮT	215

LỜI MỞ ĐẦU

Chuỗi phản ứng hữu cơ là một dạng bài tập vô cùng phổ biến trong ngày thi thứ hai của kỳ thi học sinh giỏi cấp quốc gia môn Hóa học, chiếm khoảng 40% tổng số điểm. Đây là dạng bài yêu cầu thí sinh không chỉ nắm vững lý thuyết về cơ chế phản ứng, chọn lọc lập thể, chọn lọc vùng phản ứng, mà còn phải có khả năng tư duy, phân tích và suy luận logic để giải quyết các phản ứng hữu cơ phức tạp.

Cuốn sách này được thiết kế nhằm hỗ trợ các thí sinh trong việc chuẩn bị cho kỳ thi học sinh giỏi quốc gia, bao gồm 4 chủ đề chính, kèm theo bài luyện tập cho từng chủ đề, giúp thí sinh làm quen và rèn luyện các kỹ năng giải bài tập chuỗi phản ứng. Cuốn sách đã cung cấp 100 bài tập chuỗi tổng hợp hữu cơ từ cơ bản đến nâng cao, giúp thí sinh củng cố kiến thức và phát triển kỹ năng làm bài. Đặc biệt, các bài tập chuỗi phản ứng trong đề chọn đội tuyển quốc gia dự thi olympic quốc tế (Vòng 2) năm 2024 cũng đã được cập nhật để các thí sinh nắm được xu hướng ra đề đối với dạng bài này. Ngoài ra, đáp án được trình bày chi tiết dưới dạng tóm tắt cơ chế, các chất trung gian dẫn đến sản phẩm, hoặc tên phản ứng, từ đó giúp thí sinh dễ dàng hiểu bản chất và học thêm nhiều phản ứng mới.

Trong quá trình biên soạn, không thể tránh khỏi những sai sót, vì vậy rất mong nhận được ý kiến đóng góp từ quý độc giả. Mọi ý kiến xin vui lòng liên hệ qua địa chỉ: leducthanh9122004@gmail.com.

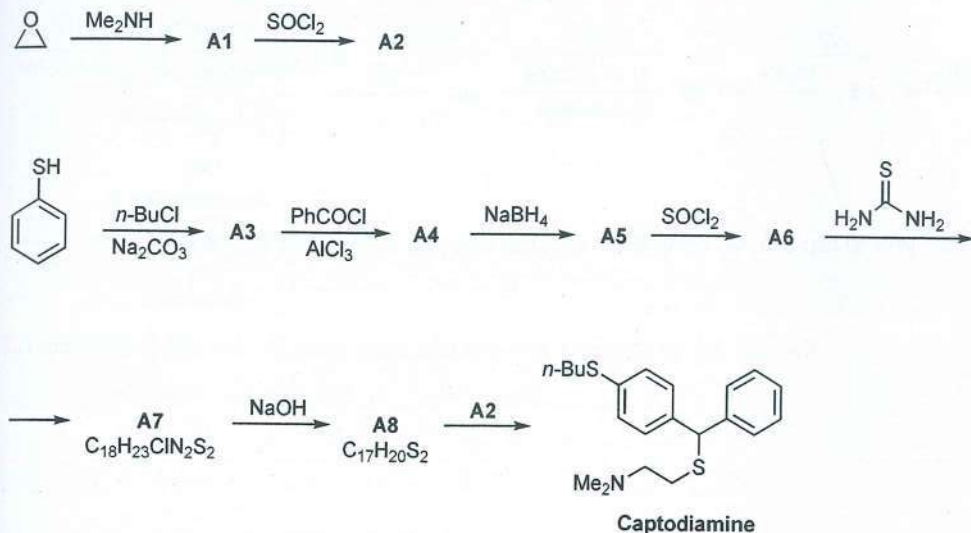
Xin chân thành cảm ơn.

CHỦ ĐỀ 1. PHẢN ỨNG CƠ BẢN CỦA CÁC NHÓM CHỨC

Hoá học về các nhóm chức đã được viết chi tiết trong rất nhiều tài liệu tham khảo. Vì vậy nên chủ đề này chỉ đưa ra các bài tập chuỗi phản ứng cơ bản để luyện tập.

1. Captodiamine

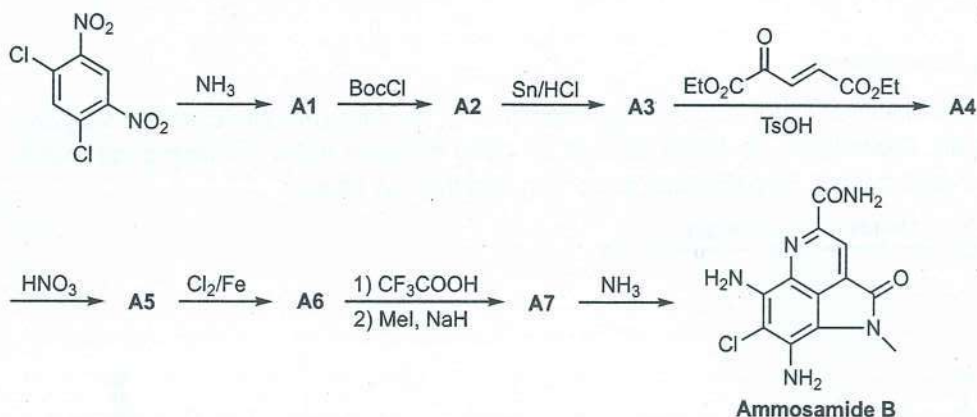
Captodiamine, là một thuốc kháng histamin được sử dụng như thuốc an thần và giảm lo âu. Captodiame đã được đề xuất sử dụng để ngăn ngừa hội chứng cai thuốc benzodiazepine. Hợp chất này được tổng hợp theo sơ đồ sau.



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ A1 đến A9.

2. Ammosamide B

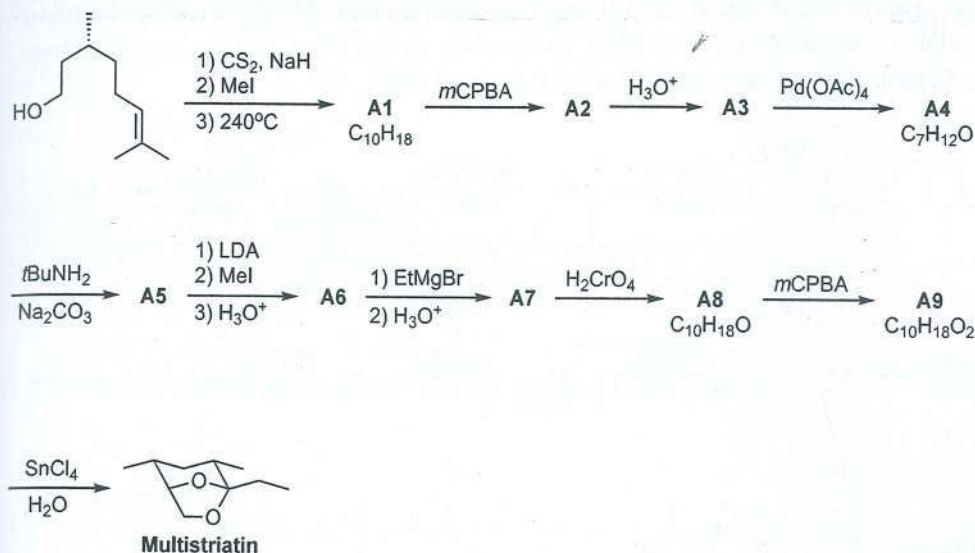
Ammosamide B thu được từ chủng streptomyces biển CNR-698, được tách ra từ trầm tích đáy ở độ sâu 1618m vào năm 2003. Ammosamides B thể hiện hoạt tính ức chế mạnh đối với một số enzyme có biểu hiện tăng đáng kể ở một số bệnh ung thư. Sơ đồ tổng hợp ammosamide B được thể hiện dưới đây.



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A7**.

3. Multistriatin

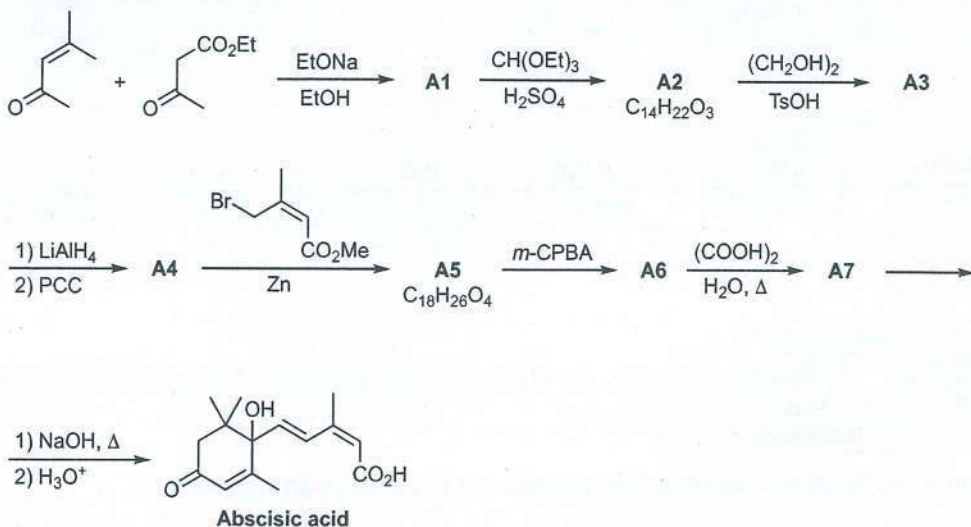
Multistriatin là một loại pheromone của bọ vỏ cây du. Đây là một hợp chất dễ bay hơi được giải phóng bởi một con bọ cái trinh nữ khi nó tìm thấy một nguồn thức ăn tốt, chẳng hạn như cây du. Multistriatin được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A9**.

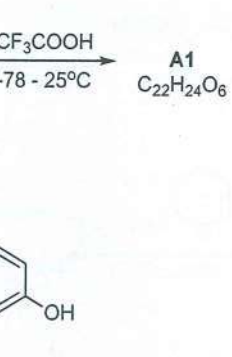
4. Absciscic acid

Absciscic acid (ABA) là một loại hormone thực vật. ABA có chức năng trong nhiều quá trình phát triển của thực vật, bao gồm trạng thái ngủ của hạt và chồi, kiểm soát kích thước cơ quan và đóng khí khổng. Nó đặc biệt quan trọng đối với thực vật trong việc phản ứng với các stress về môi trường, bao gồm hạn hán, độ mặn của đất, khả năng chịu lạnh, khả năng chịu đóng băng, stress nhiệt và khả năng chịu ion kim loại nặng. Sơ đồ tổng hợp absciscic acid được thể hiện dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A7**.

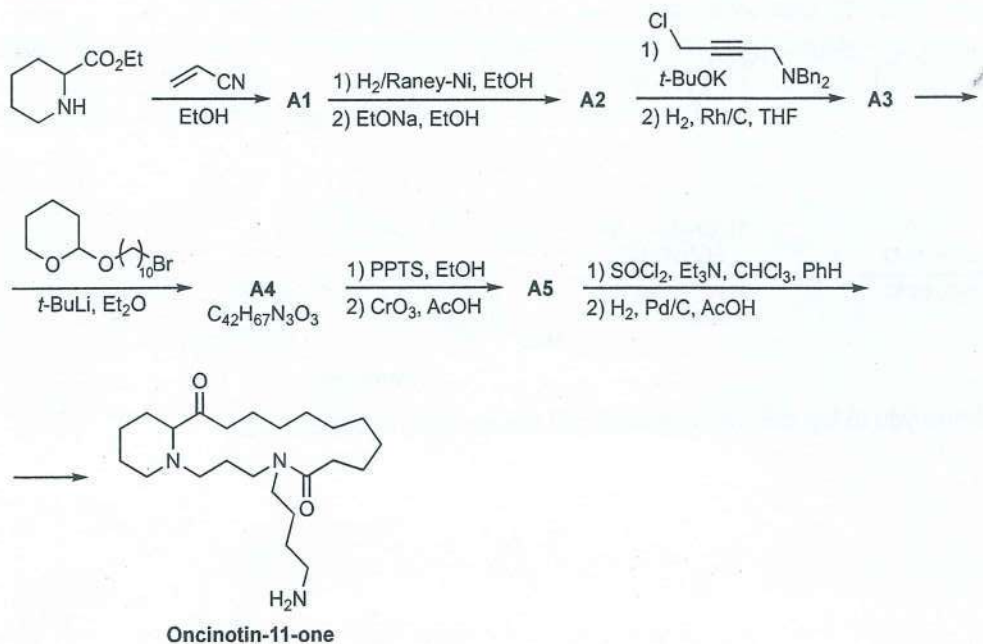
li của *Centrolobium*
azon. Hợp chất này



2.

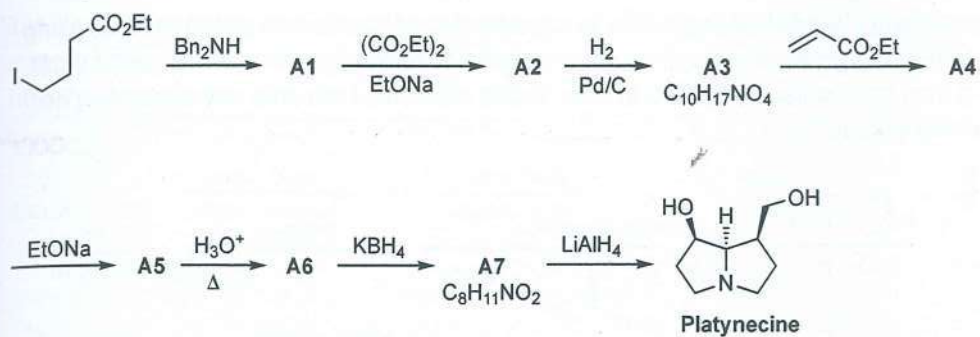
6. Oncinotin-11-one

Oncinotin-11-one là một alkaloid phụ của *Oncinotis tenuiloba* (Apocynaceae) và được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A5**.

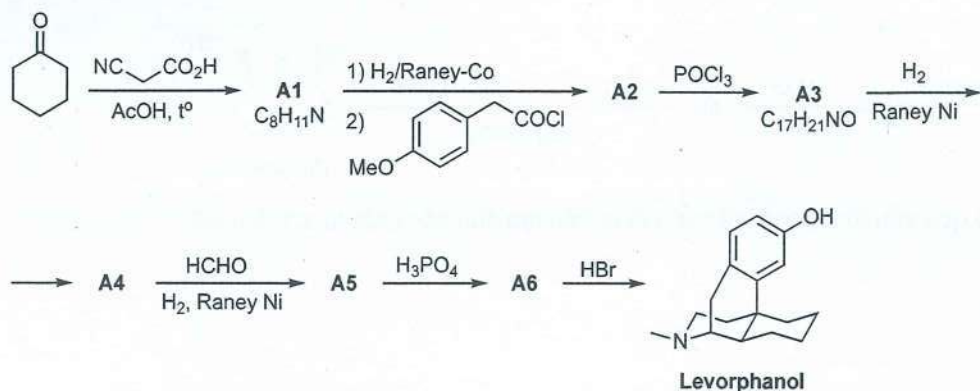
7. Platynecine



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A7**.

8. Levorphanol

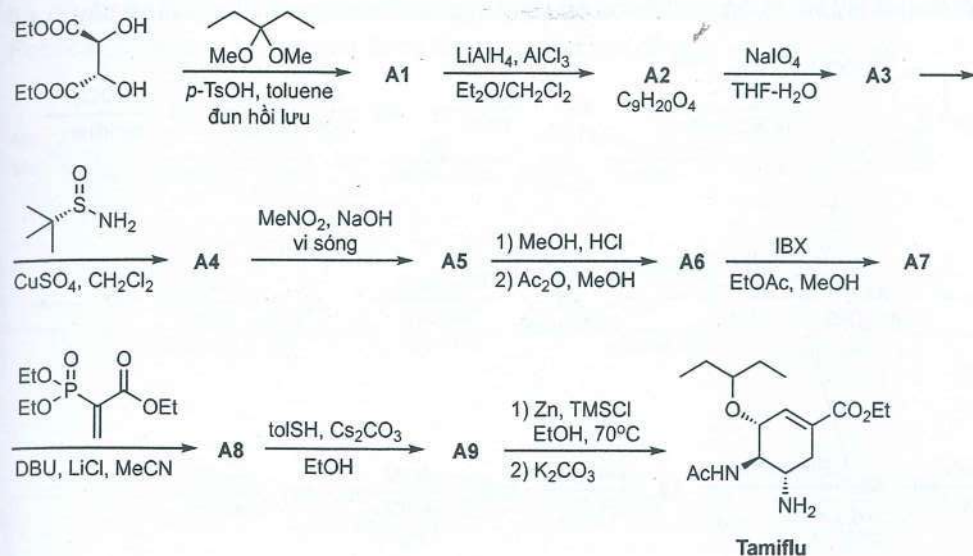
Levorphanol là một loại thuốc điều trị các cơn đau cấp hoặc mãn tính ở mức độ trung bình đến nặng (đau quận thận hoặc mật, chấn thương cấp tính, đau sau phẫu thuật, ung thư) khi các liệu pháp điều trị khác không hiệu quả. Hợp chất này được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A6**.

9. Tamiflu

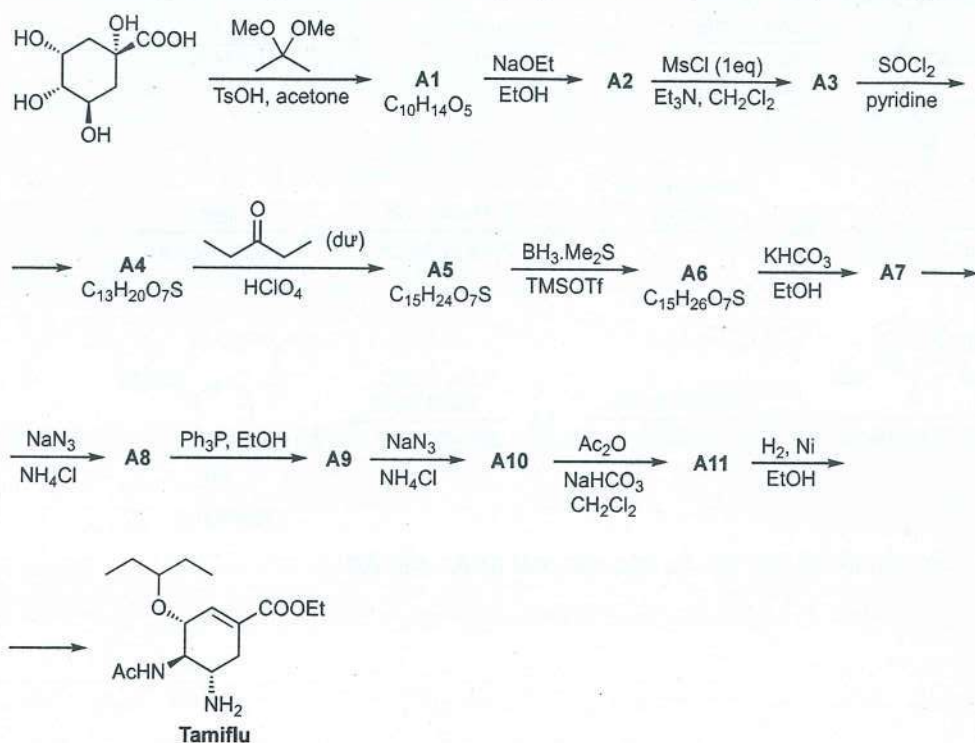
Tamiflu (có tên chung là Oseltamivir) là một loại thuốc kháng virus đường uống được dùng để điều trị và ngăn ngừa bệnh cúm (các loại cúm A và B). Tamiflu được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Xét đến yếu tố lập thể, vẽ cấu trúc các chất từ **A1** đến **A9**.

10. Tamiflu

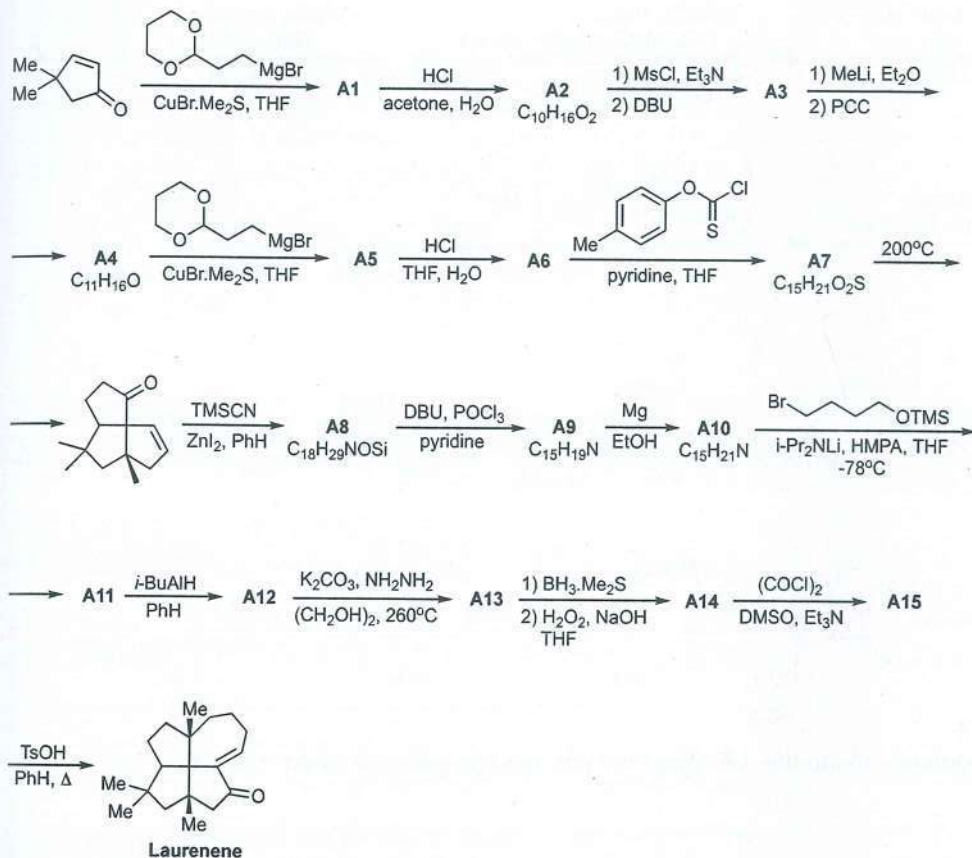
Tamiflu (oseltamivir) là một loại thuốc kháng virus được sử dụng để điều trị và phòng ngừa cúm (influenza) do virus cúm A và cúm B gây ra. Tamiflu hoạt động bằng cách ức chế enzyme neuraminidase, một enzyme cần thiết cho virus cúm để thoát khỏi tế bào chủ và lây lan trong cơ thể. Sơ đồ tổng hợp tamiflu được trình bày dưới đây.



Xét đến yếu tố lập thể, vẽ cấu trúc các chất từ **A1** đến **A11**.

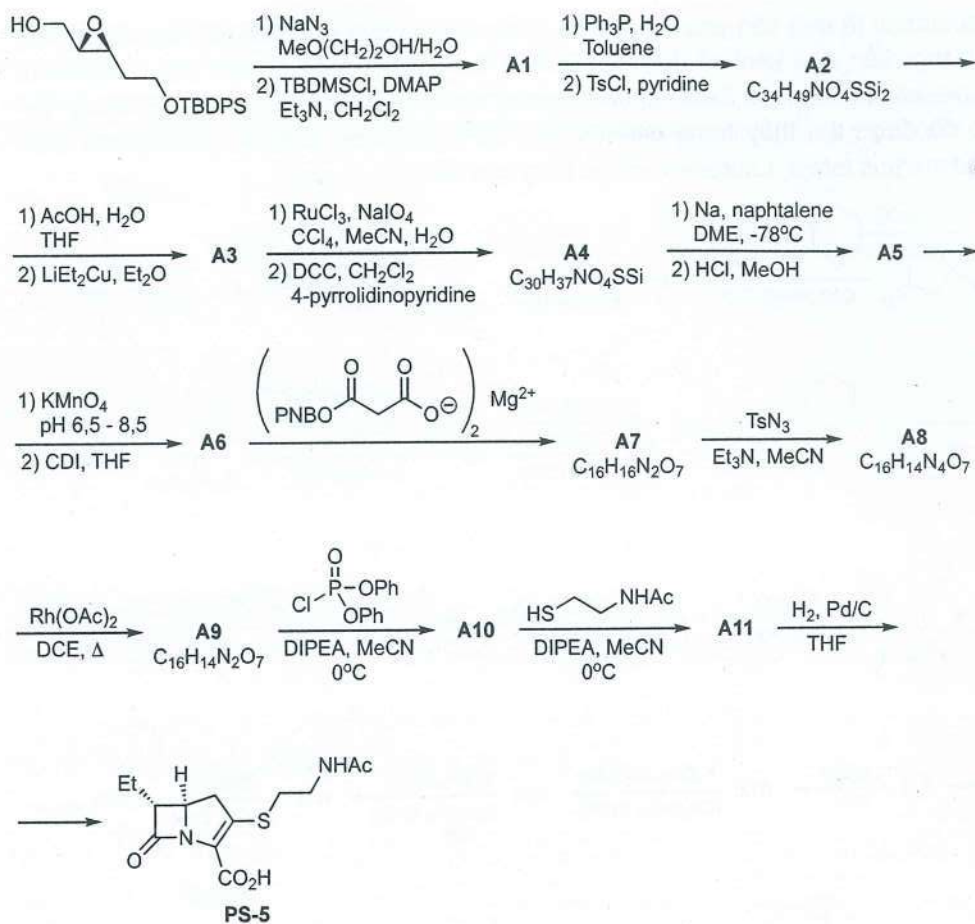
11. Laurenene

Laurenene là một sản phẩm tự nhiên diterpene có cấu trúc [5.5.5.7]fenestrane bất thường. Lần đầu tiên nó được phát hiện trong chiết xuất từ loài cây *Dacrydium cupressinum* của New Zealand bởi các nhà nghiên cứu tại Đại học Otago. Kể từ đó, nó đã được tìm thấy trong các loài cây khác của New Zealand, chẳng hạn như *Podocarpus totara*. Laurenene được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A15**.

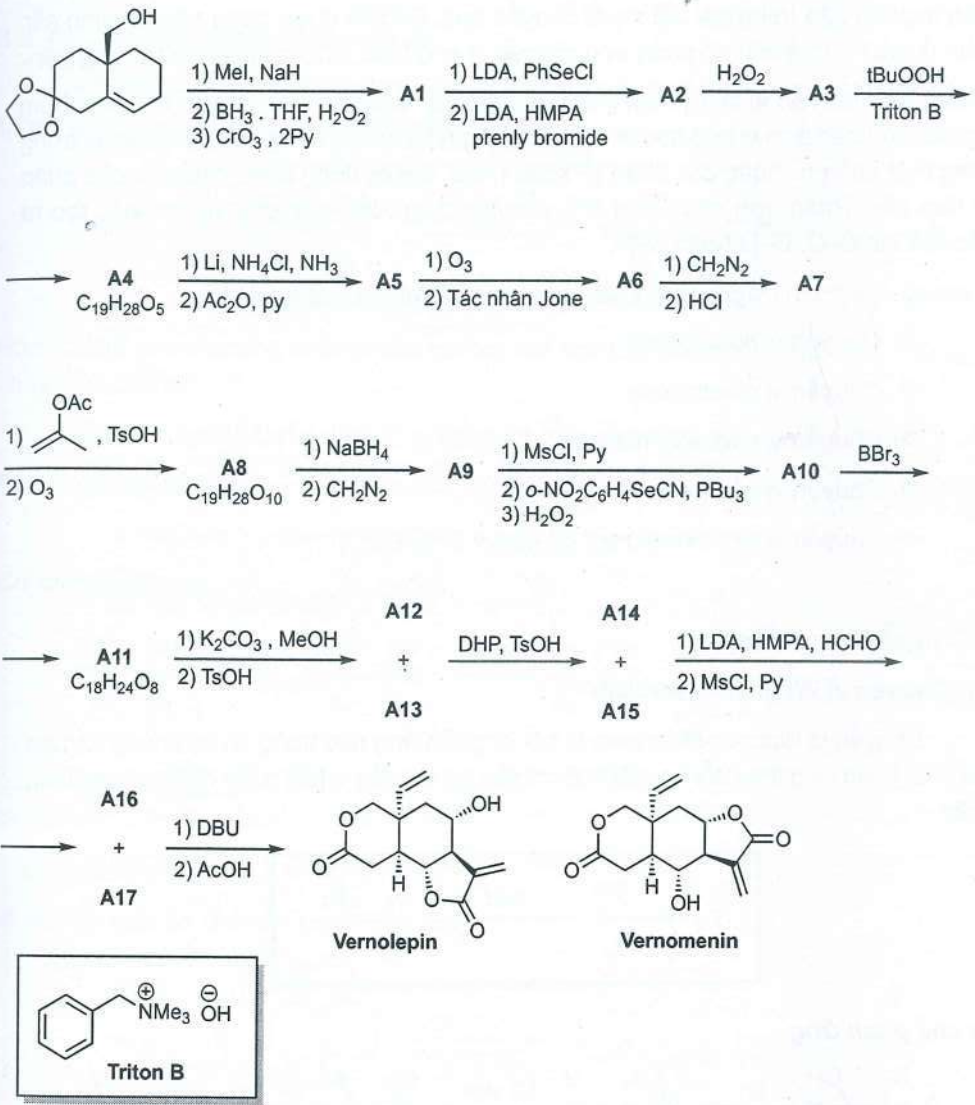
12. PS-5



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A11**.

13. Vernolepin & Vernomenin

Vernolepin và Vernomenin là hai hợp chất tự nhiên có nguồn gốc từ cây Vernonia amygdalina, một loại cây thường được sử dụng trong y học cổ truyền ở nhiều quốc gia, đặc biệt là ở châu Phi và châu Á. Sơ đồ tổng hợp 2 hợp chất này được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A17.

CHỦ ĐỀ 2. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

I. Các phản ứng chuyển vị thường gặp

Phản ứng chuyển vị (rearrangement reaction) là một trong những loại phản ứng thường gặp trong bài tập chuỗi chuyển hoá. Để làm được dạng này, thí sinh cần nắm được cơ chế một số phản ứng chuyển vị phổ biến và các tác nhân thường gặp.

Phản ứng chuyển vị là một loại phản ứng hữu cơ trong đó một nguyên tử, ion, nhóm nguyên tử hoặc đơn vị hóa học di chuyển từ nguyên tử này sang nguyên tử khác trong cùng một phân tử hoặc các phân tử khác nhau, tạo ra đồng phân cấu trúc của phân tử ban đầu. Phản ứng chuyển vị chủ yếu liên quan đến việc phá vỡ và/hoặc tạo ra các liên kết C-C, C-O hoặc C-N.

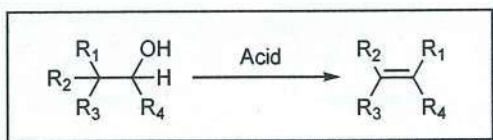
Theo cơ chế phản ứng, có thể chia phản ứng chuyển vị thành 5 loại:

- ❖ Chuyển vị nucleophile
- ❖ Chuyển vị electrophile
- ❖ Chuyển vị carbene, nitrene
- ❖ Chuyển vị gốc tự do
- ❖ Chuyển vị sigmatropic (sẽ đề cập ở CHỦ ĐỀ 3)

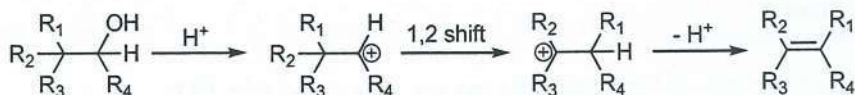
1. Chuyển vị nucleophile

1.1. Chuyển vị Wagner–Meerwein

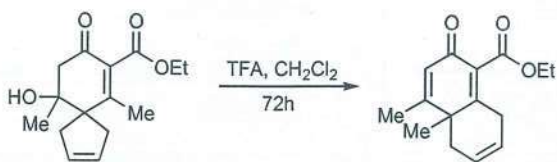
Chuyển vị Wagner-Meerwein là bất kỳ phản ứng nào trong đó bộ khung carbon của chất phản ứng thay đổi do một hoặc nhiều sự chuyển vị liên quan đến carbocation, ví dụ:



Cơ chế phản ứng

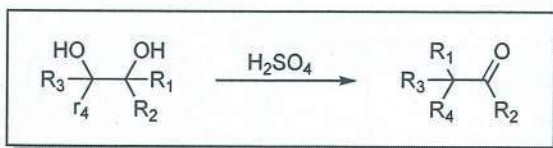


Ví dụ. Đề xuất cơ chế cho phản ứng sau:



1.2. Chuyển vị Pinacol–Pinacolone

Chuyển vị pinacol–pinacolone là quá trình chuyển hoá được xúc tác bằng acid Lewis của 1,2-diol thành hợp chất carbonyl.



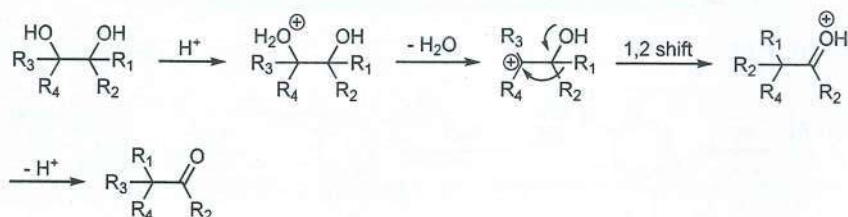
Nhóm alkyl giàu electron nhất (nhiều carbon thế hơn) sẽ chuyển vị đầu tiên. Thứ tự chuyển vị chung:

alkyl 3° > cyclohexyl > alkyl 2° > benzyl > phenyl > alkyl 1° > methyl >> H

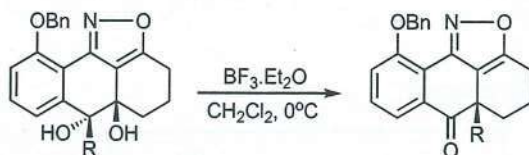
Đối với nhóm thế aryl:

$p\text{-MeO-Ar} > p\text{-Me-Ar} > p\text{-Cl-Ar} > p\text{-Br-Ar} > p\text{-MeOAr} > p\text{-O}_2\text{N-Ar}$

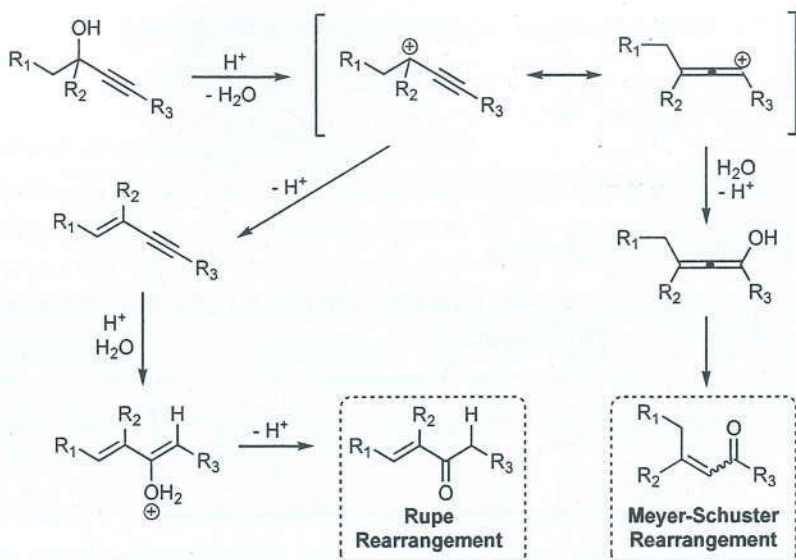
Cơ chế phản ứng



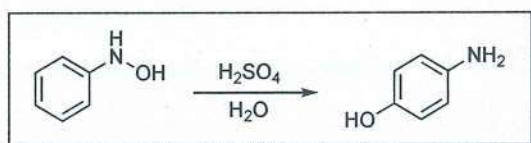
Ví dụ. Đề xuất cơ chế cho phản ứng sau:



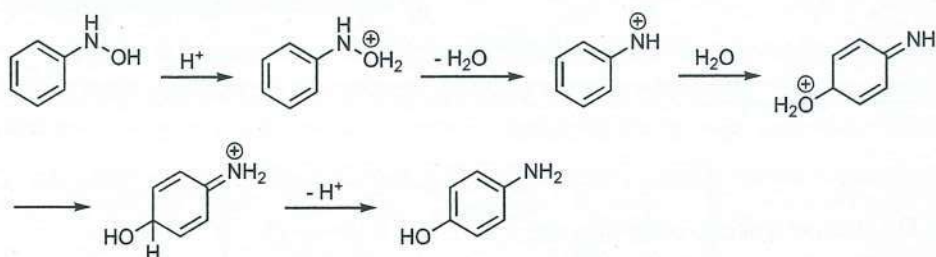
1.3. Chuyển vị Meyer-schuster & chuyển vị Rupe



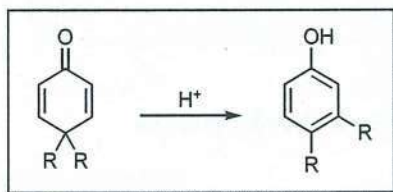
1.4. Chuyển vị Bamberger



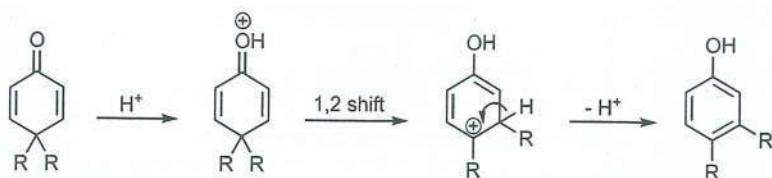
Cơ chế phản ứng



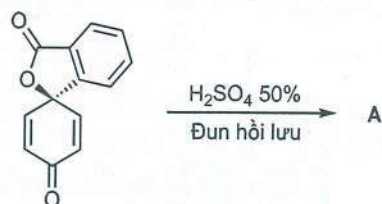
1.5. Chuyển vị Dienone-phenol



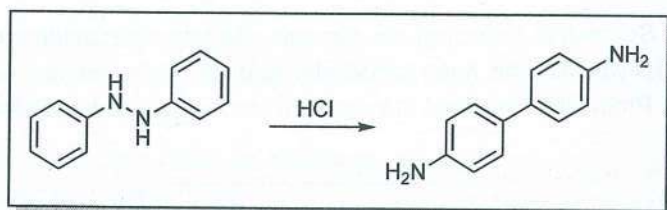
Cơ chế phản ứng



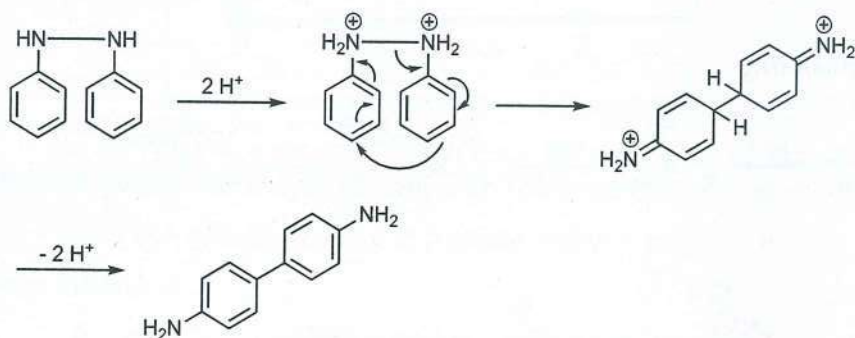
Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:



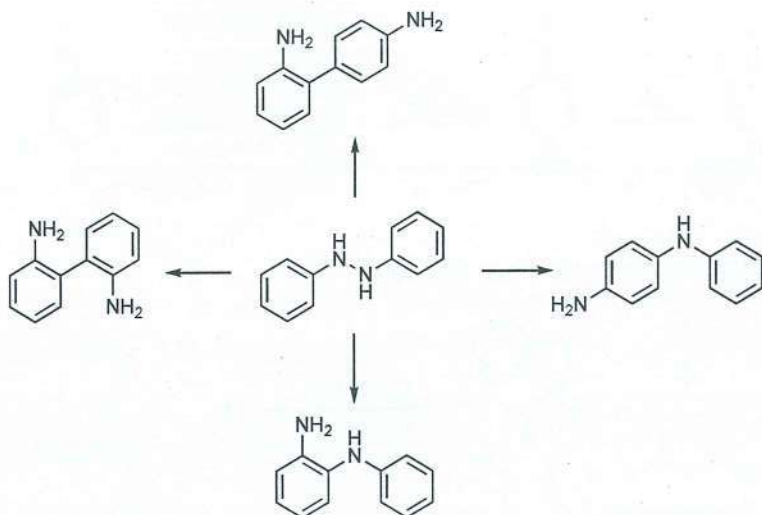
1.6. Chuyển vị Benzidine



Cơ chế phản ứng

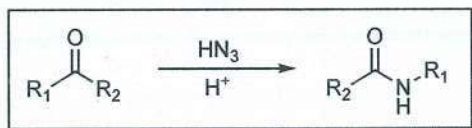


Ngoài ra có thể có các sản phẩm chuyển vị khác trong phản ứng này:

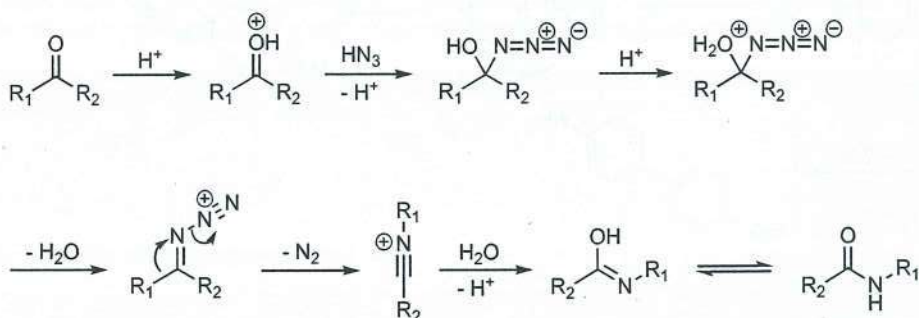


1.7. Chuyển vị Schmidt

Chuyển vị Schmidt là phản ứng xúc tác acid của hydrogen azide với hợp chất carbonyl như aldehyde, ketone hoặc carboxylic acid để tạo ra amine, amide hoặc nitrile tương ứng. Phản ứng này được mở rộng với alcohol bậc ba hoặc alkene để tạo ra imine.

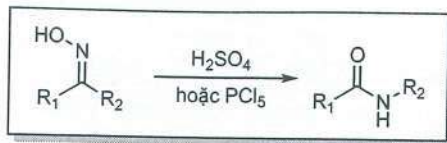


Cơ chế phản ứng

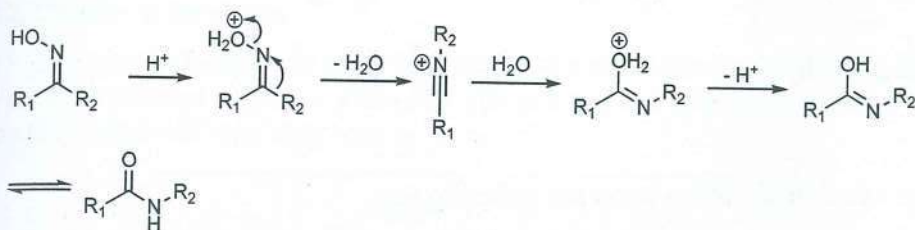


1.8. Chuyển vị Beckmann

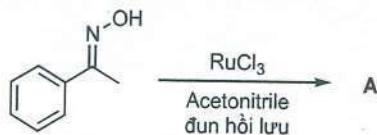
Chuyển vị Beckmann là sự chuyển oxime thành amide khi có mặt chất xúc tác acid. Các chất xúc tác acid được sử dụng bao gồm HCl, H₂SO₄, PCl₅, SOCl₂, P₂O₅, TsCl, SO₃, BF₃, v.v.



Cơ chế phản ứng

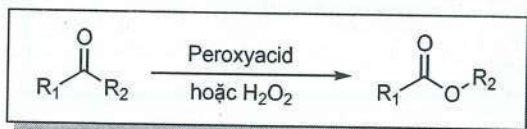


Ví dụ. Xác định sản phẩm chính của phản ứng sau:



1.9. Chuyển vị Baeyer–Villiger

Phản ứng chuyển vị Baeyer–Villiger là phản ứng hữu cơ chuyển một ketone thành ester hoặc một ketone vòng thành lactone khi có mặt hydrogen peroxide hoặc peroxy acid.



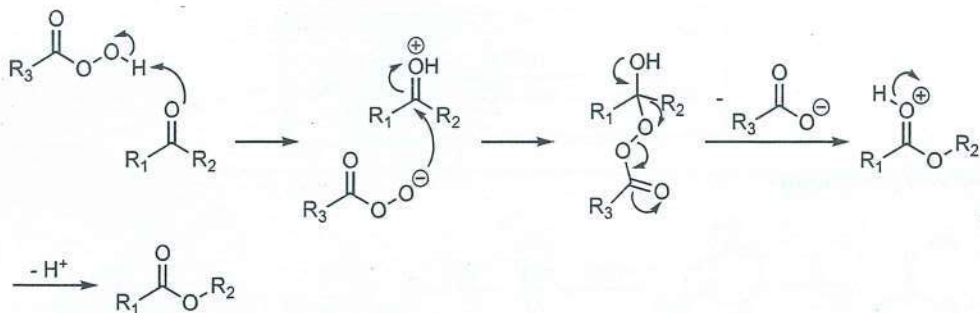
Nhóm alkyl giàu electron nhất (carbon được thế nhiều nhất) có khả năng ổn định điện tích dương sẽ di chuyển dễ dàng nhất. Thứ tự chuyển vị chung như sau:

Alkyl 3° > cyclohexyl > alkyl 2° > phenyl > alkyl 1° > CH₃ >> H

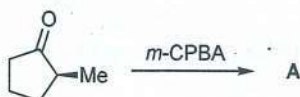
Với nhóm thế Aryl:

p-MeO-Ar > *p*-Me-Ar > *p*-Cl-Ar > *p*-Br-Ar > *p*-O₂N-Ar

Cơ chế phản ứng

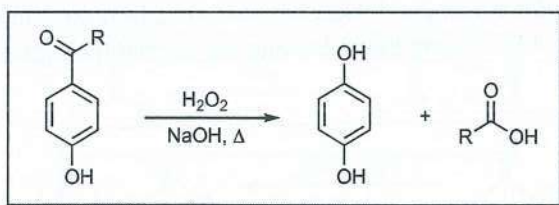


Ví dụ. Xác định sản phẩm chính của phản ứng sau:



1.10. Chuyển vị Dakin

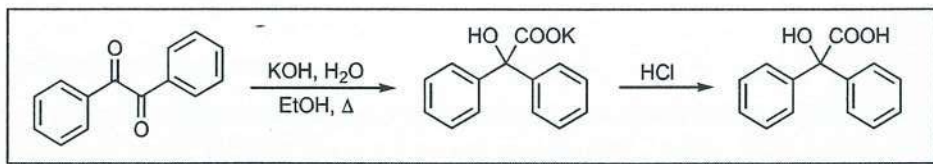
Phản ứng Dakin là phản ứng oxid hóa khử được sử dụng để chuyển *ortho*- hoặc *para*-hydroxyl phenyl aldehyde hoặc ketone thành benzenediol với hydrogen peroxide kiềm. Phản ứng này có cơ chế tương tự quá trình oxid hóa Baeyer-Villiger.



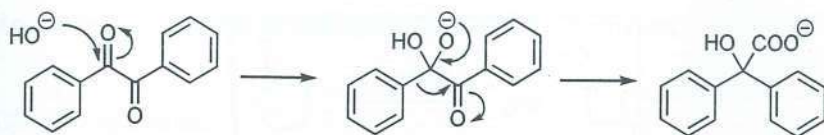
1.11. Chuyển vị Benzilic acid

Phản ứng chuyển vị benzilic acid là phản ứng hữu cơ được sử dụng để chuyển 1,2-diketone thành 2-hydroxycarboxylic acid bằng cách sử dụng base mạnh và sau đó xử lý bằng acid.

Phản ứng này hoạt động tốt với 1,2-diketone thơm. Các diketone no với các proton có thể enol hóa liên kết trải qua quá trình ngưng tụ kiểu aldol. Các nhóm aryl với các nhóm hút electron hoạt động tốt nhất.

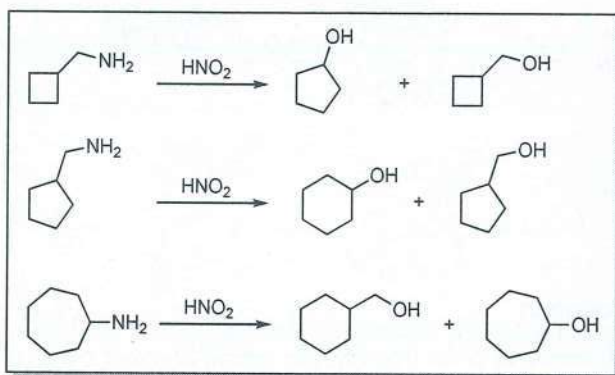


Cơ chế phản ứng

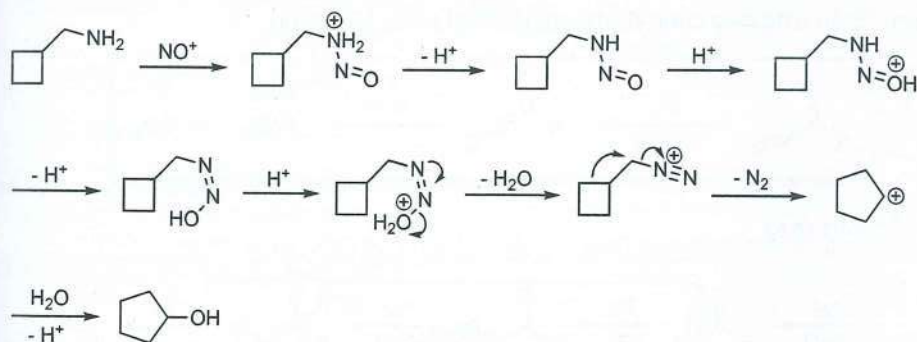


1.12. Chuyển vị Demjanov

Chuyển vị Demjanov là phản ứng hữu cơ của amine bậc một với nitrous acid để tạo thành alcohol chuyển vị. Phản ứng diễn ra thông qua quá trình diazo hóa tiếp theo là quá trình mở rộng vòng hoặc co vòng.

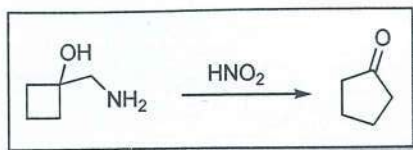


Cơ chế phản ứng

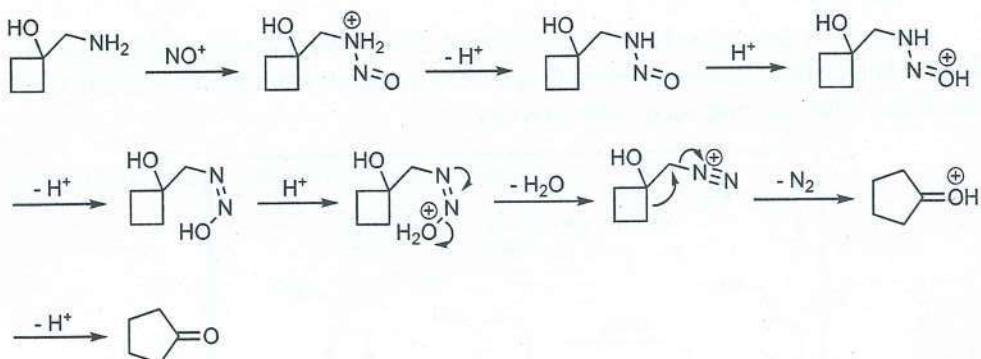


1.13. Chuyển vị Tiffeneau–Demjanov

Chuyển vị carbocation của β -amino alcohol (1-aminomethyl cycloalkanol) với nitrous acid để tạo thành một cycloketone mở rộng vòng được gọi là chuyển vị Tiffeneau–Demjanov. Kích thước vòng từ cyclopropane đến cyclooctane có thể trải qua phản ứng này với sự mở rộng vòng, mặc dù kích thước vòng lý tưởng 5 – 7 mang lại hiệu suất tốt.

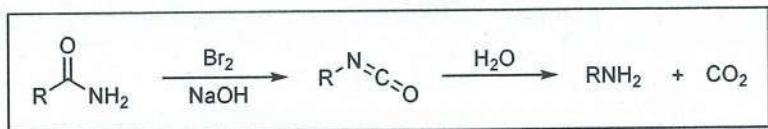


Cơ chế phản ứng

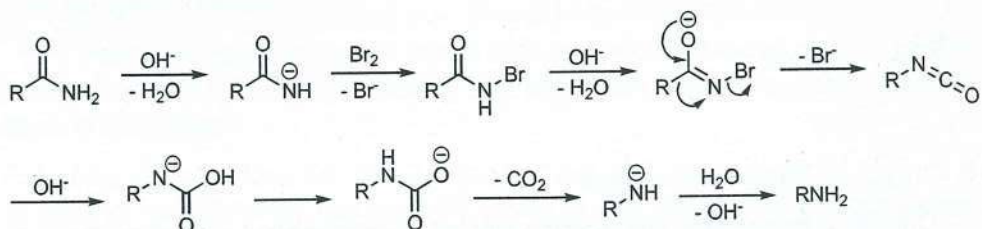


1.14. Chuyển vị Hofmann

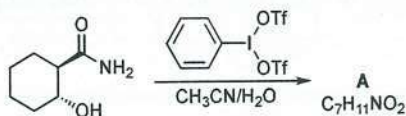
Chuyển vị Hofmann là phản ứng chuyển amide bậc một thành amine bậc một với ít hơn một nguyên tử carbon (thông qua sự hình thành isocyanate trung gian) bằng sử dụng kiềm và halogen (chlorine hoặc bromine) hoặc hypohalite (NaOCl hoặc NaOBr). Phản ứng này cũng được gọi là thoái phân Hofmann.



Cơ chế phản ứng

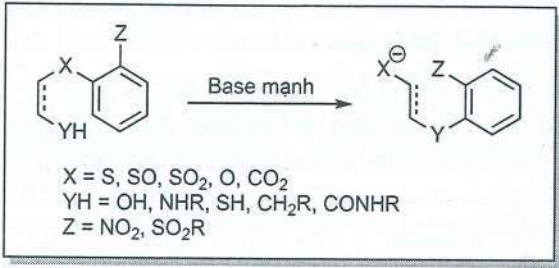


Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

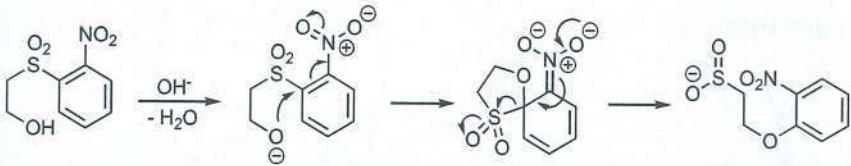


Chuyển vị **Lossen** cũng có cơ chế tương tự chuyển vị Hofmann.

1.15. Chuyển vị **Smiles**

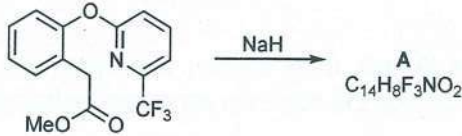


Cơ chế phản ứng



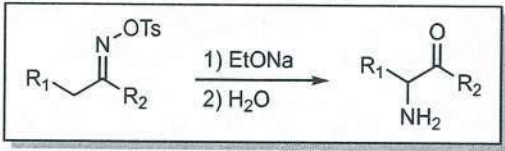
Chuyển vị **Truce–Smiles** là một biến thể của chuyển vị Smiles trong đó Y là carbon.

Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

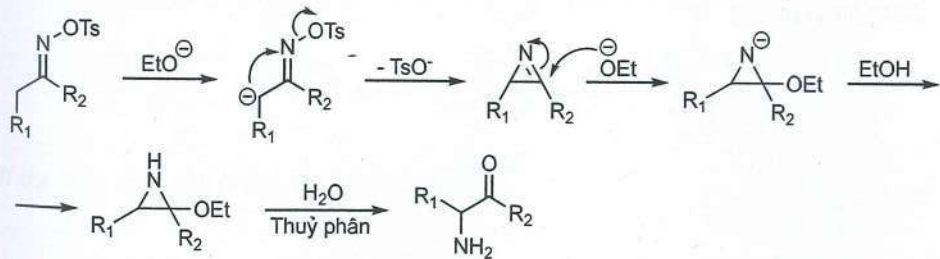


1.16. Chuyển vị **Neber**

Chuyển vị Neber là sự chuyển tosyl ketoxime thành α -aminoketone bằng base.



Cơ chế phản ứng

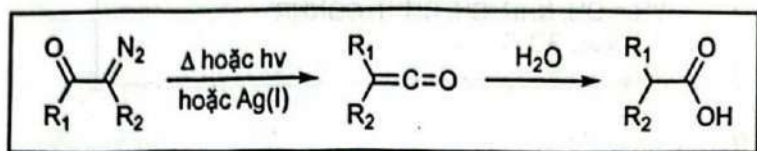


2. Chuyển vị carbene, nitrene

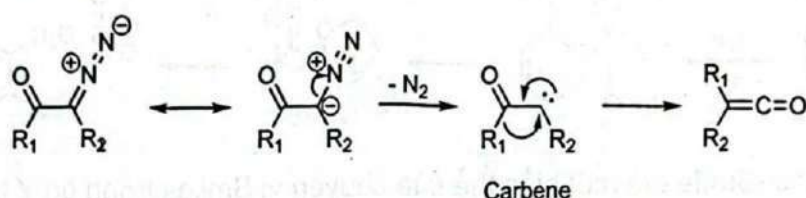
2.1. Chuyển vị Wolff

Chuyển vị Wolff là sự chuyển đổi của một α -diazoketone thành một ketene với sự mất nitrogen phân tử đi kèm với sự chuyển vị 1,2 khi sử dụng chất xúc tác silver oxide hoặc các điều kiện nhiệt hoặc quang hóa.

Nhìn chung, các ketene này không ổn định để cô lập. Chúng có thể bị nước hoặc alcohol hoặc amine tấn công nucleophile để tạo thành đồng đẳng một carbon của acid hoặc ester hoặc amide (có thêm một carbon từ nguyên liệu đầu vào).

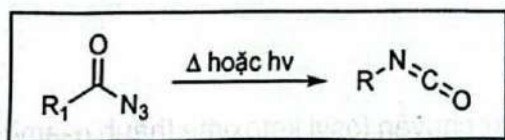


Cơ chế phản ứng



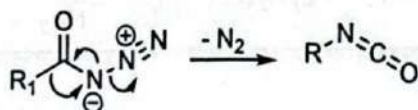
2.2. Chuyển vị Curtius

Chuyển vị Curtius là quá trình chuyển hoá nhiệt của acyl azide thành isocyanate. Isocyanate sau đó có thể được tấn công nucleophile để tạo thành các sản phẩm khác nhau.

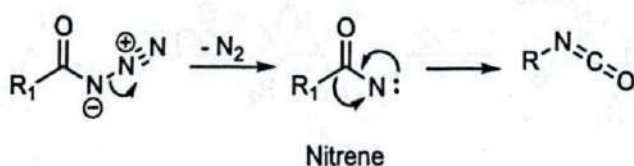


Cơ chế phản ứng

- Chuyển vị nhiệt



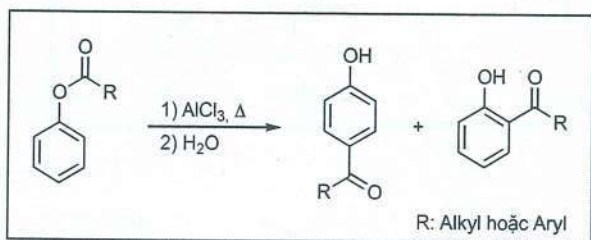
- Chuyển vị quang



3. Chuyển vị electrophile

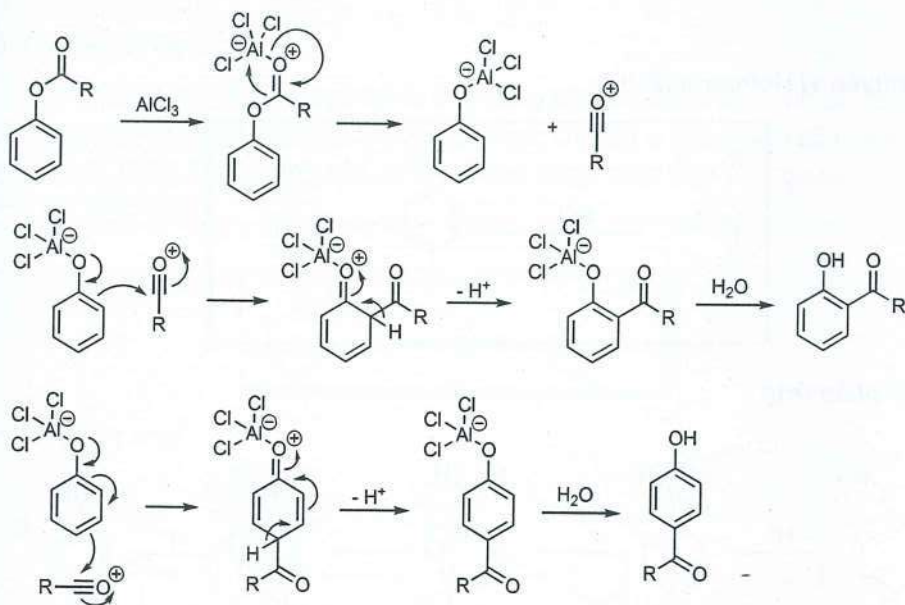
3.1. Chuyển vị Fries

Hầu hết AlCl_3 , BF_3 , TiCl_4 hoặc SnCl_4 xúc tác cho quá trình chuyển vị các phenolic ester thành 2-hydroxyarylketone hoặc 4-hydroxyarylketone được gọi là chuyển vị Fries. Quá trình chuyển vị có thể tiến hành với các acid khác như HF , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ và MeSO_3H trong dung môi trơ hoặc không có dung môi nào. Các acid thường được yêu cầu vượt quá lượng theo tỷ lệ hóa học, đặc biệt là với các acid Lewis (phổ biến nhất là AlCl_3) vì chúng tạo thành phức chất với cả nguyên liệu ban đầu và sản phẩm.

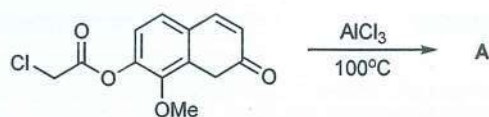


Chuyển vị Fries là chọn lọc *ortho* và *para*, và tỷ lệ phụ thuộc vào nhiệt độ, dung môi và các điều kiện phản ứng khác. Nhìn chung, ở nhiệt độ thấp, các sản phẩm *p*- được thành thành chủ yếu; và ở nhiệt độ cao, các sản phẩm *o*- được hình thành chủ yếu.

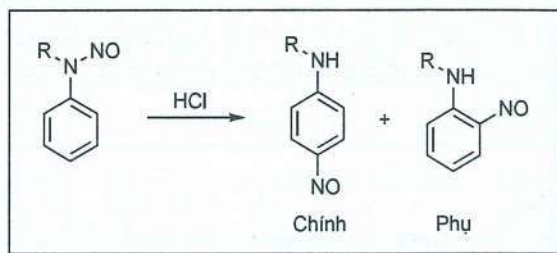
Cơ chế phản ứng



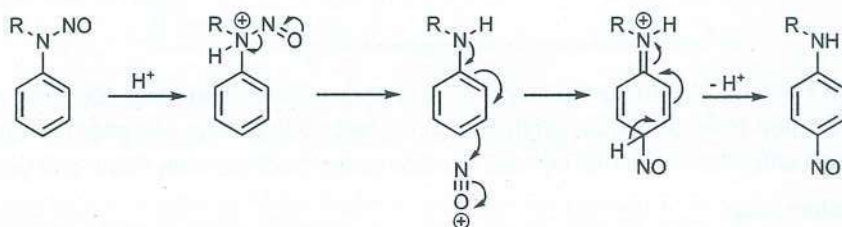
Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:



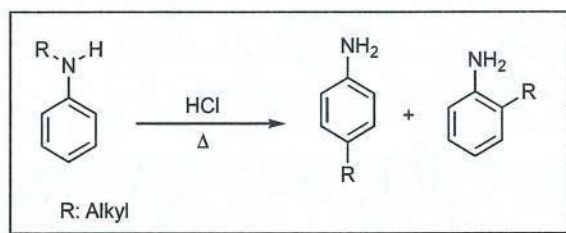
3.2. Chuyển vị Fischer-Hepp



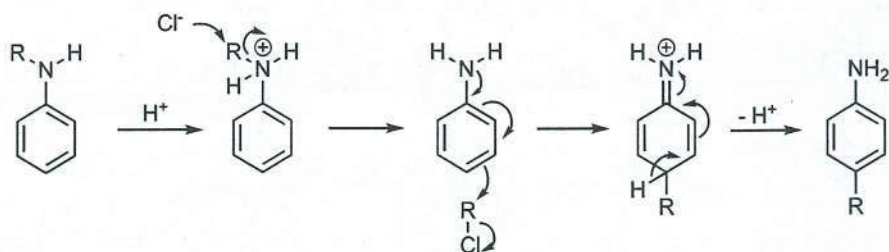
Cơ chế phản ứng



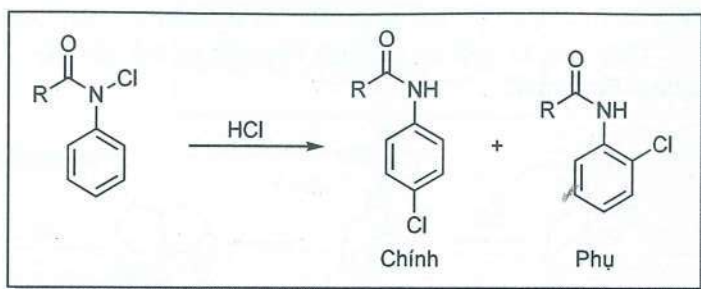
3.3. Chuyển vị Hofmann-Matius



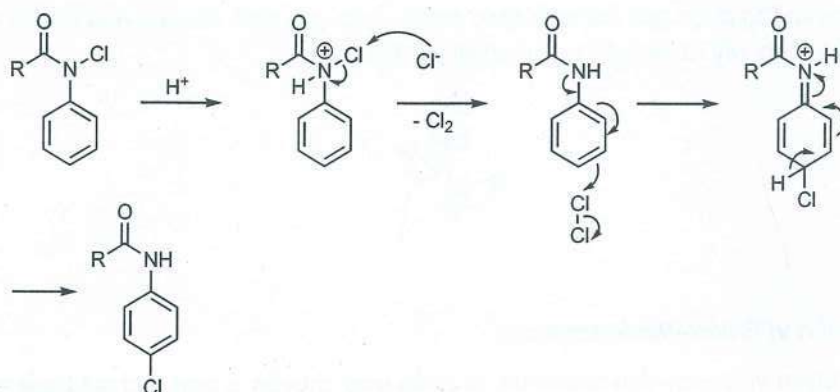
Cơ chế phản ứng



3.4. Chuyển vị Orton

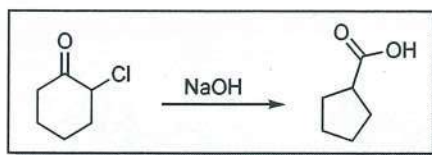


Cơ chế phản ứng

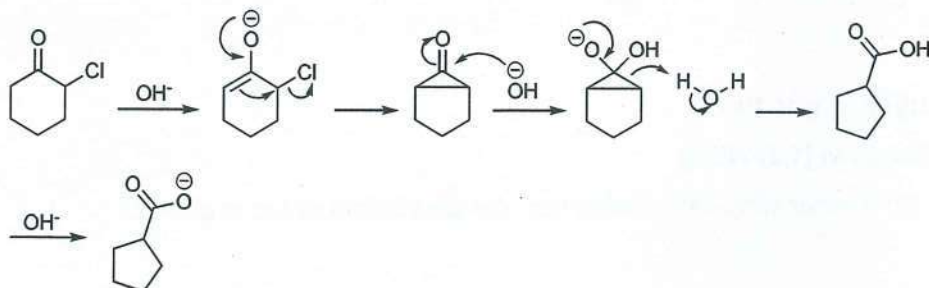


3.6. Chuyển vị Favorskii

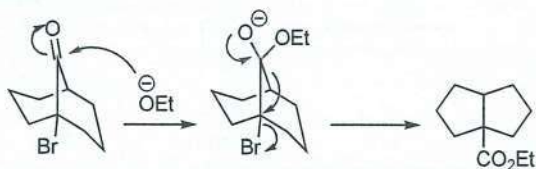
Phản ứng chuyển vị Favorskii là phản ứng hữu cơ được sử dụng để chuyển một α -haloketone thành một acid hoặc ester được chuyển vị bằng cách sử dụng một base mạnh. Trong trường hợp của α -haloketone vòng, phản ứng này tạo ra một sản phẩm thu nhỏ vòng.



Cơ chế phản ứng



Nếu không có hydrogen có thể enol hóa, thì chuyển vị Favorskii cổ điển là không thể xảy ra. Thay vào đó, một cơ chế bán benzylic có thể dẫn đến một chuyển vị được gọi là **quasi-Favorskii**.

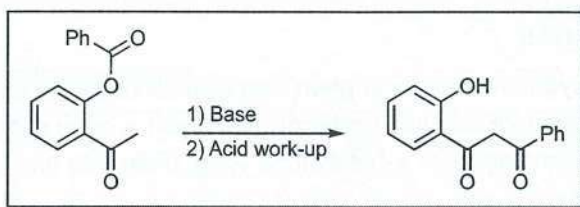


Carbanion không được giải tỏa nhờ cộng hưởng nên quá trình enolate hoá không xảy ra, do đó không xảy ra chuyển vị Favorskii cổ điển.

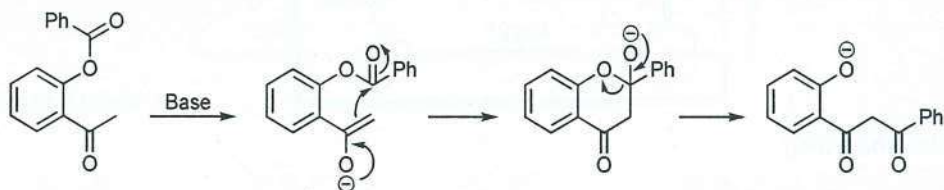


3.7. Chuyển vị Baker–Venkataraman

Chuyển vị Baker–Venkataraman là phản ứng chuyển vị acyl xúc tác base của *ortho*-acyloxyketone thơm thành β -diketone thơm (1,3-diketone).



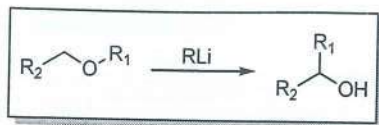
Cơ chế phản ứng



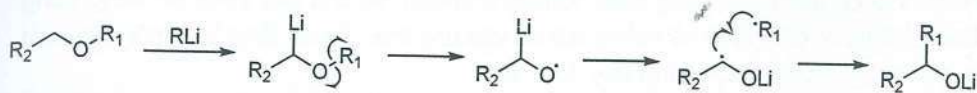
4. Chuyển vị gốc tự do

4.1. Chuyển vị [1,2]-Wittig

Xử lý ether bằng base, chẳng hạn như alkyl lithium sẽ tạo ra alcohol.



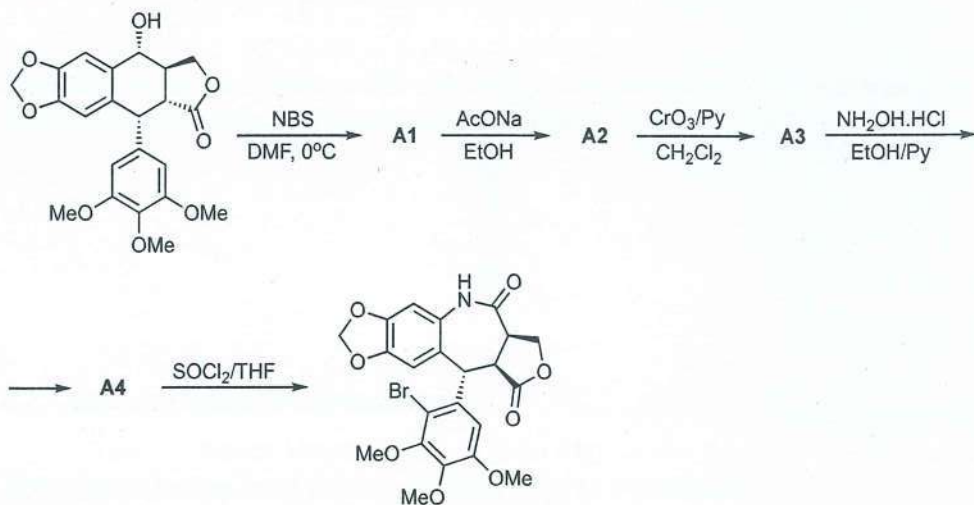
Cơ chế phản ứng



II. Luyện tập

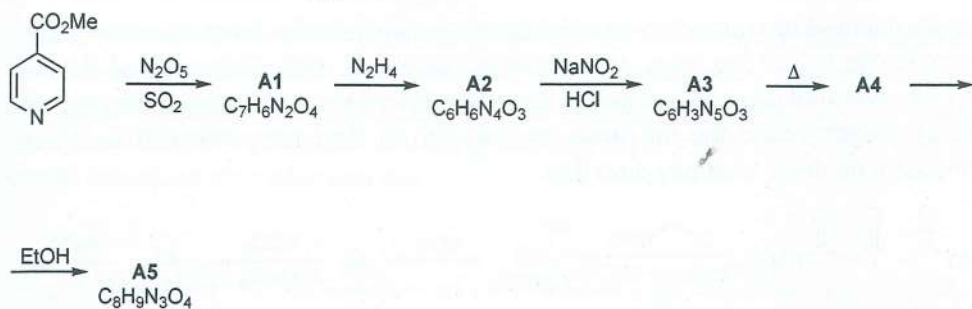
1. Dẫn xuất của Podophyllotoxin

Podophyllotoxin là một hợp chất tự nhiên có nguồn gốc từ cây *Podophyllum peltatum* (còn gọi là cây cỏ cây có mầm) và một số loài cây khác trong họ Berberidaceae. Đây là một chất có đặc tính chống viêm, kháng vi khuẩn, và chủ yếu được sử dụng trong y học để điều trị các bệnh về da và một số loại ung thư. Sơ đồ tổng hợp một dẫn xuất của podophyllotoxin được trình bày dưới đây:



Xét đến yếu tố lập thể, vẽ cấu trúc các chất từ A1 đến A4.

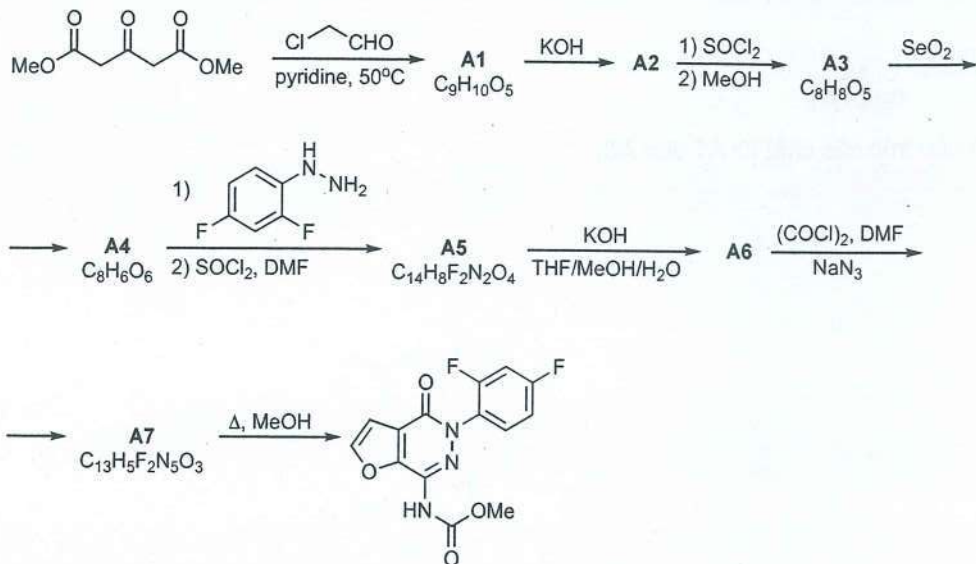
2. Ethyl (3-nitropyridin-4-yl)carbamate



Vẽ cấu trúc các chất từ **A1** đến **A5**.

3. Dẫn xuất của phthalazinone

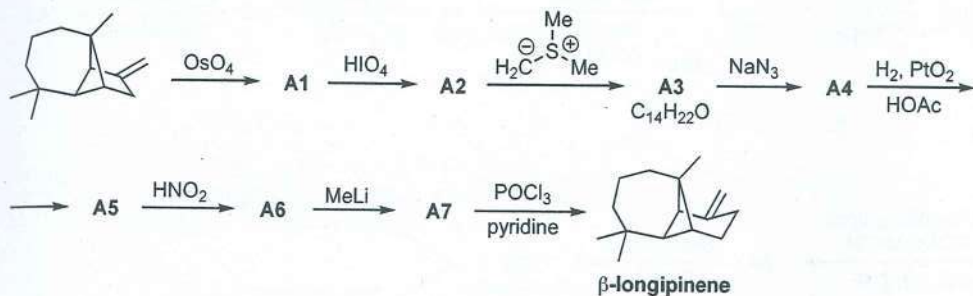
Phthalazinone được quan tâm do các hoạt động sinh học tiềm năng của chúng, bao gồm các đặc tính chống viêm, chống ung thư và chống virus. Trong một số trường hợp, các dẫn xuất của phthalazinone đã được nghiên cứu về khả năng tương tác với một số enzyme hoặc thụ thể trong cơ thể. Sơ đồ tổng hợp một dẫn xuất của phthalazinone được trình bày dưới đây.



Vẽ cấu trúc các chất từ **A1** đến **A7**.

4. β -longipinene

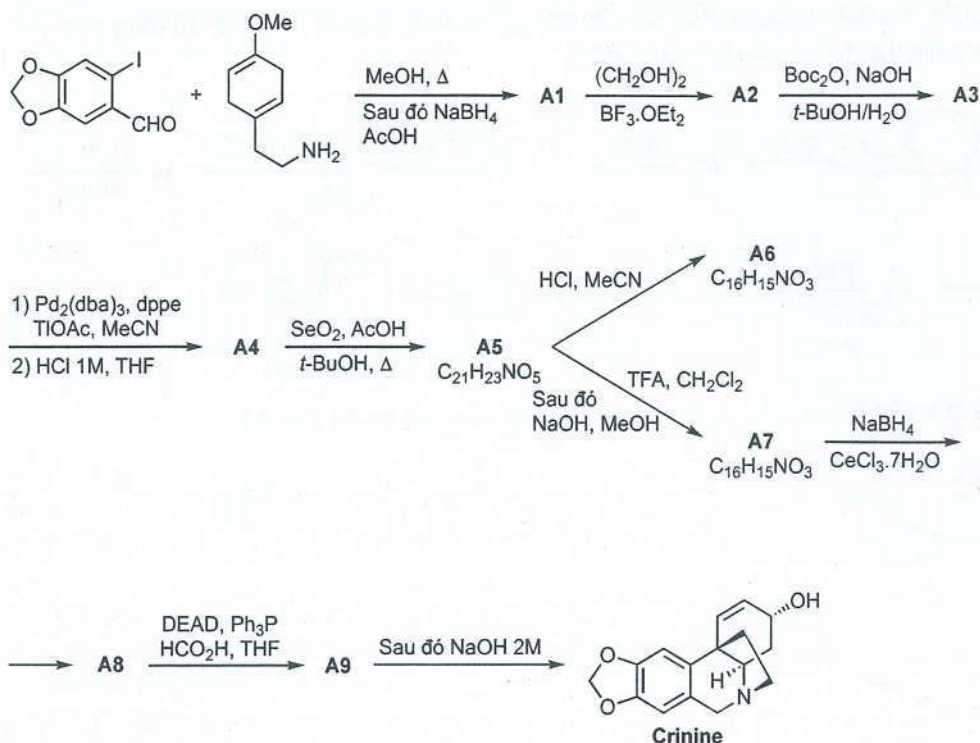
β -longipinene có thể được sử dụng trong ngành công nghiệp hương liệu, trong việc sản xuất các sản phẩm như nến, nước hoa hoặc các sản phẩm chăm sóc cơ thể. Ngoài ra, nó cũng có thể có những đặc tính sinh học nhất định, chẳng hạn như kháng khuẩn, và đôi khi được nghiên cứu trong các ứng dụng y học. Sơ đồ tổng hợp β -longipinene được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A7.

5. Crinine

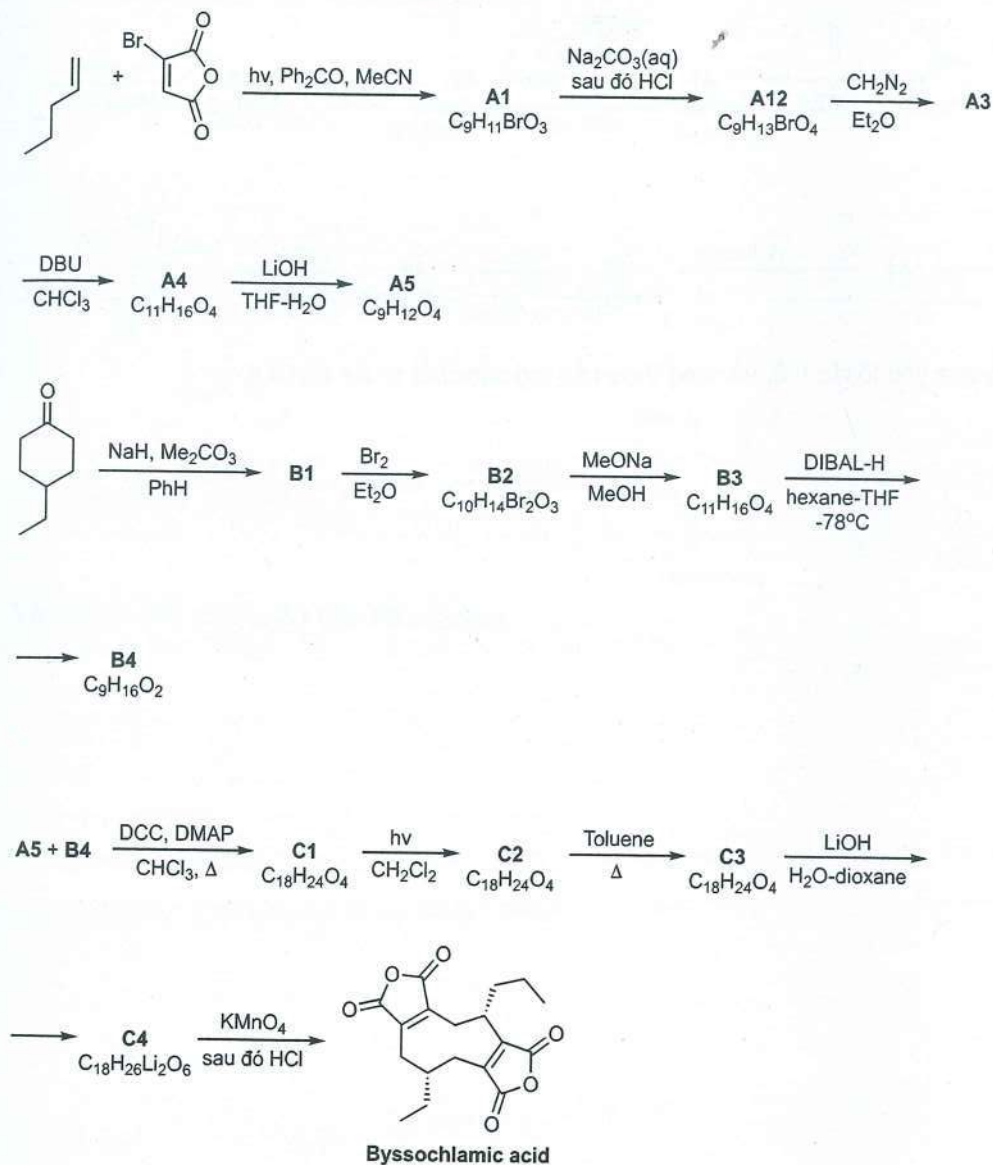
Crinine có thể có tác dụng sinh học đối với cơ thể con người, bao gồm khả năng chống vi khuẩn, chống nấm, và có thể có những ảnh hưởng lên hệ thần kinh. Sơ đồ tổng hợp Crinine được trình bày dưới đây:



Xét đến yếu tố lập thể, vẽ cấu trúc các chất từ A1 đến A9.

6. Byssochlamic acid

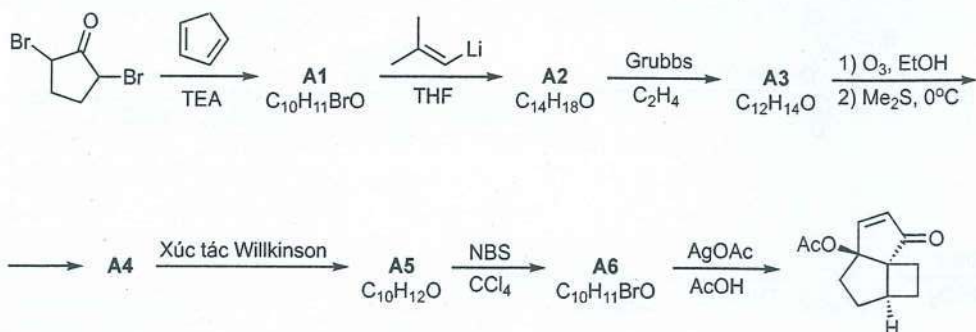
Byssochlamic acid được tìm thấy trong nấm *Byssochlamys fulva*, nó đã được nghiên cứu về tiềm năng ứng dụng trong nhiều ngành khác nhau như công nghiệp thực phẩm. Byssochlamic acid được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A5, B1 đến B4, và C1 đến C4.

7. Tổng hợp lõi Carbocyclic của Tricycloclavulone

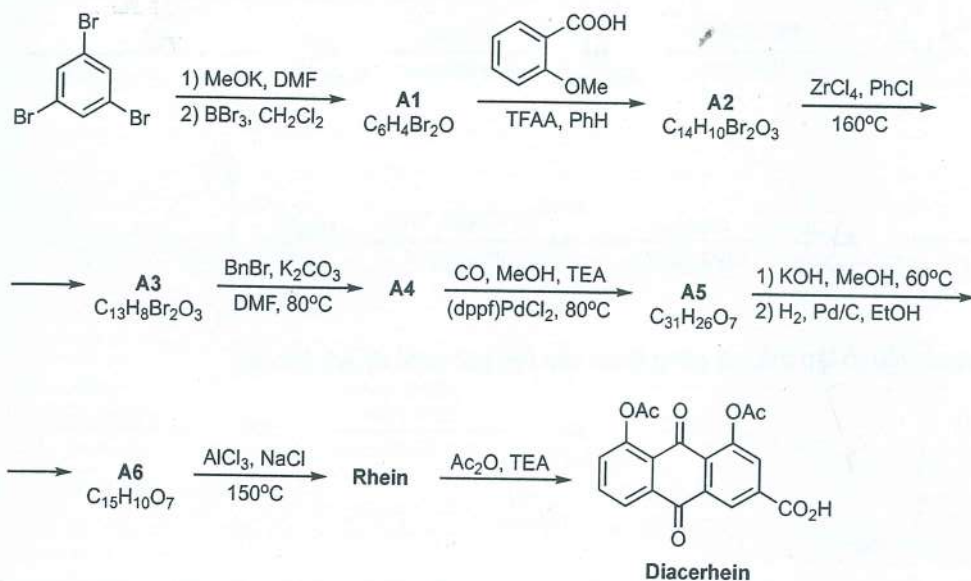
Tricycloclavulone là sản phẩm chuyển hóa của clavulanic acid, một chất có thể được sử dụng kết hợp với một số loại kháng sinh để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc. Lõi carbocyclic của tricycloclavulone có thể được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A6**.

8. Rhein và Diacerhein

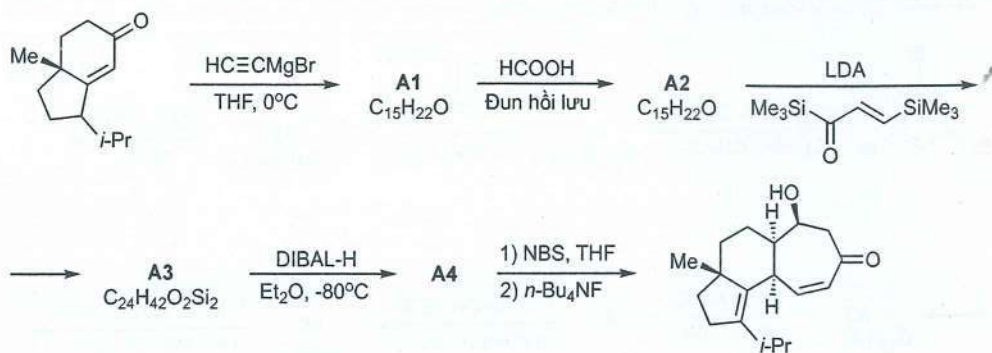
Cả rhein và diacerhein đều đang được nghiên cứu và sử dụng trong các liệu pháp điều trị hỗ trợ cho bệnh viêm khớp, thoái hóa khớp và các bệnh lý khác về khớp. Hai hợp chất này được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Vẽ cấu tạo các chất từ **A1** đến **A6** và rhein.

9. Tổng hợp khung tricyclic của Cyathin

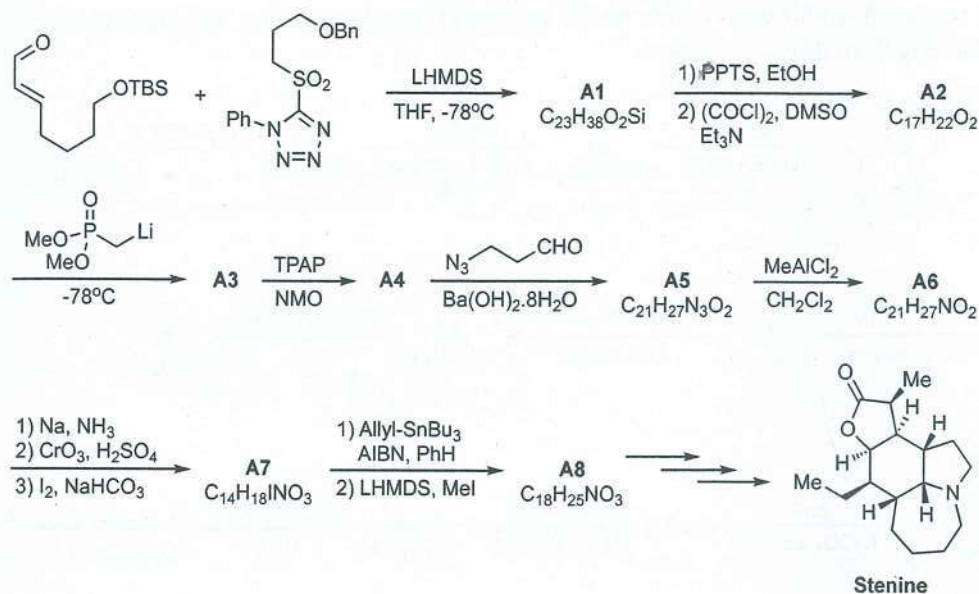
Cyathin là một alkaloid được tìm thấy trong một số loài thực vật như cây Cyathus. Sơ đồ tổng hợp cyathin được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A4**.

10. Stenine

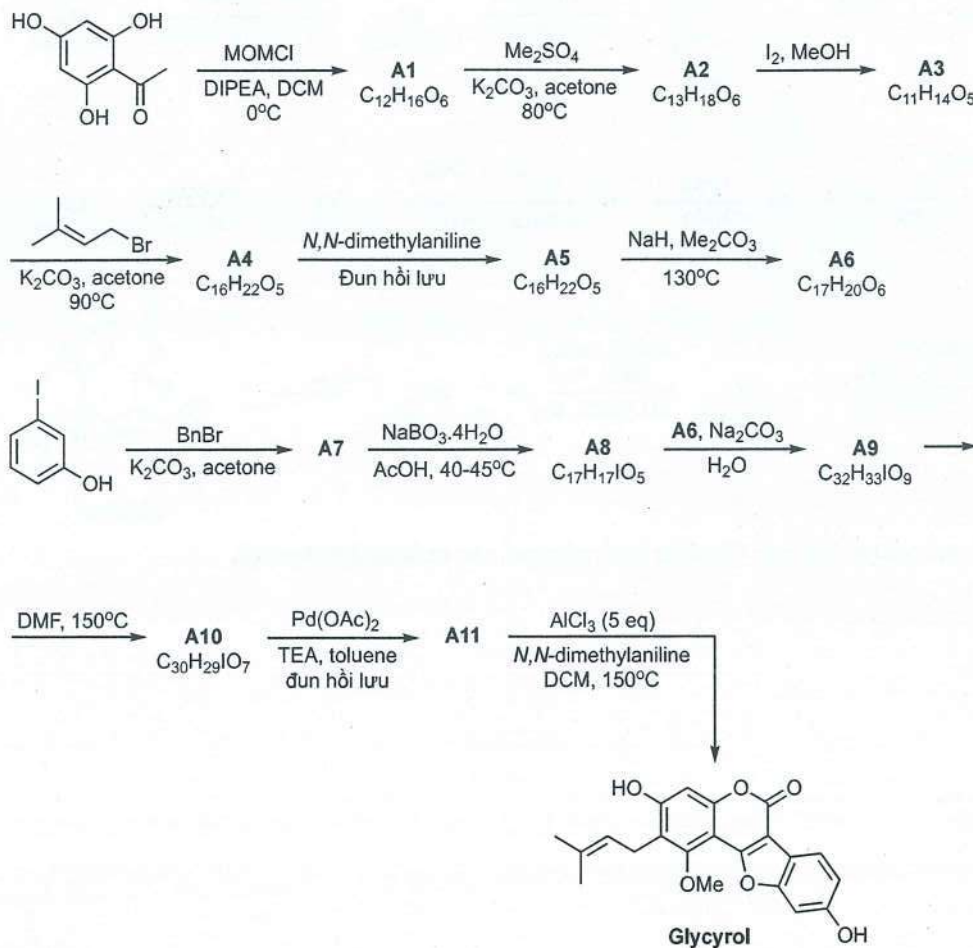
Stenine đã được mô tả là một thành viên của họ alkaloid *Stemona* được sử dụng làm thuốc dân gian ở các nước Châu Á. Sơ đồ tổng hợp stenine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A8**.

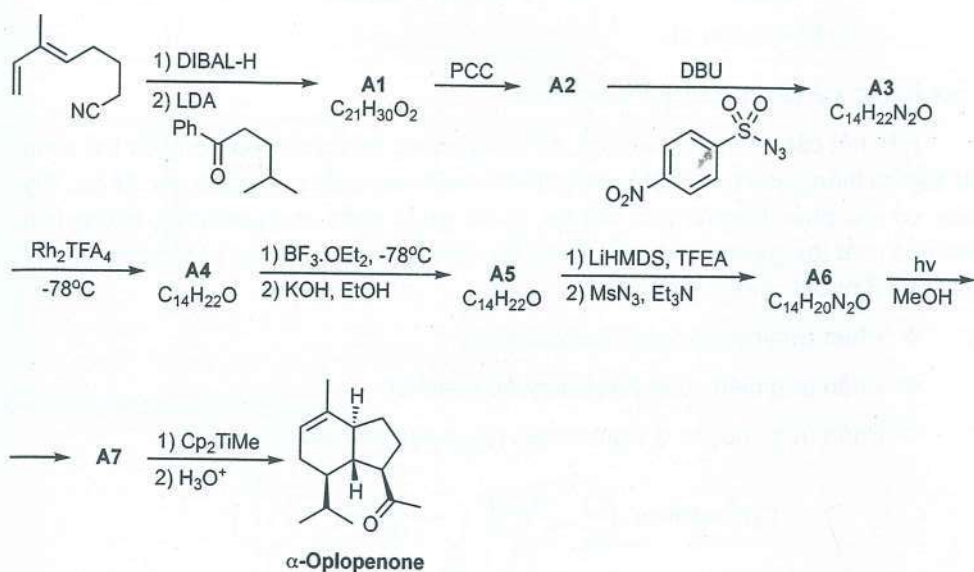
11. Glycyrol

Glycyrol được biết đến với khả năng chống viêm và chống oxid hóa, và thường được nghiên cứu vì những tác dụng có lợi đối với sức khỏe, bao gồm khả năng hỗ trợ điều trị các bệnh lý như viêm nhiễm và tổn thương tế bào. Sơ đồ tổng hợp glycyrol được trình bày dưới đây:



Vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A11**.

12. α -Oplopenone



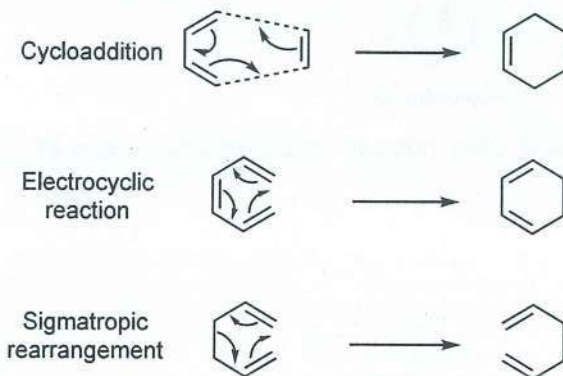
Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A7**.

CHỦ ĐỀ 3. PHẢN ỨNG PERICYCLIC

I. Sơ lược về phản ứng Pericyclic

Hầu hết các phản ứng hữu cơ, cả trong phòng thí nghiệm và trong cơ thể sống đều diễn ra thông qua các chất trung gian ion hoặc các chất trung gian gốc tự do. Tuy nhiên, có loại phản ứng hữu cơ thứ ba, được gọi là phản ứng pericyclic, không liên quan đến chất trung gian ion hoặc gốc tự do. Những phản ứng này có thể được phân loại thành 3 nhóm chính:

- ❖ Phản ứng cộng vòng (Cycloaddition)
- ❖ Phản ứng điện vòng (Electrocyclic reaction)
- ❖ Phản ứng chuyển vị sigmatropic (Sigmatropic rearrangement)

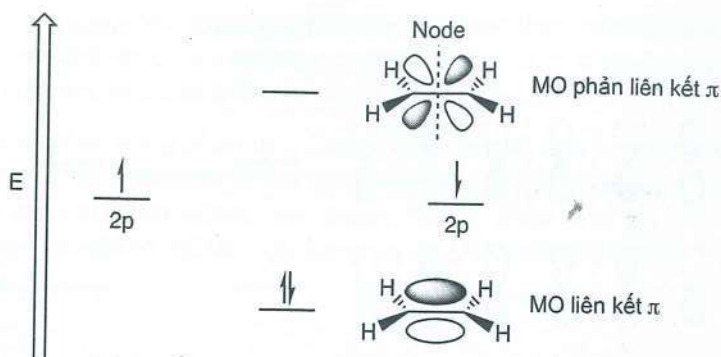


Trong chủ đề này, chúng ta sẽ bàn luận về cơ chế phản ứng, điều kiện phản ứng, lập thể sản phẩm của lần lượt các loại phản ứng trên.

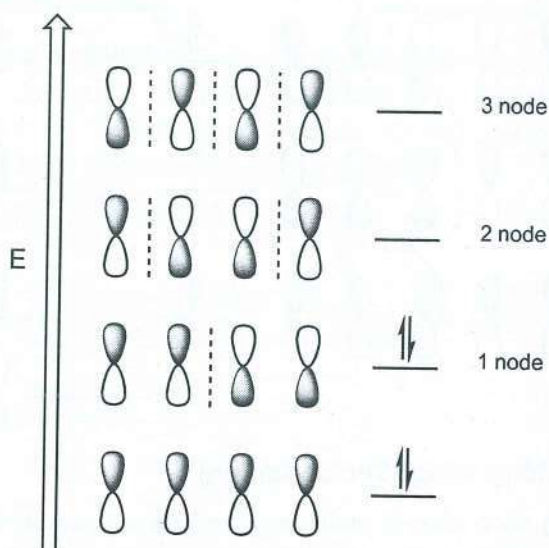
1. Thuyết orbital phân tử (MO)

Hãy nhớ lại rằng liên kết π được xây dựng từ các orbital p xen phủ nhau. Theo lý thuyết MO, hai orbital p nguyên tử này được tổ hợp về mặt toán học để tạo ra hai orbital mới, gọi là orbital phân tử.

Có sự khác biệt sâu sắc giữa orbital nguyên tử và orbital phân tử. Cụ thể, các electron chiếm orbital nguyên tử được liên kết với một nguyên tử riêng lẻ, trong khi các electron chiếm orbital phân tử được liên kết với toàn bộ phân tử. Theo lý thuyết MO, hai orbital nguyên tử p được thay thế bằng hai orbital phân tử – MO liên kết và MO phản liên kết. MO phản liên kết có node, còn MO liên kết không có. Theo đó, MO phản liên kết có năng lượng cao hơn MO liên kết. Liên kết π là kết quả của các electron π đạt được trạng thái năng lượng thấp hơn bằng cách chiếm giữ MO liên kết.



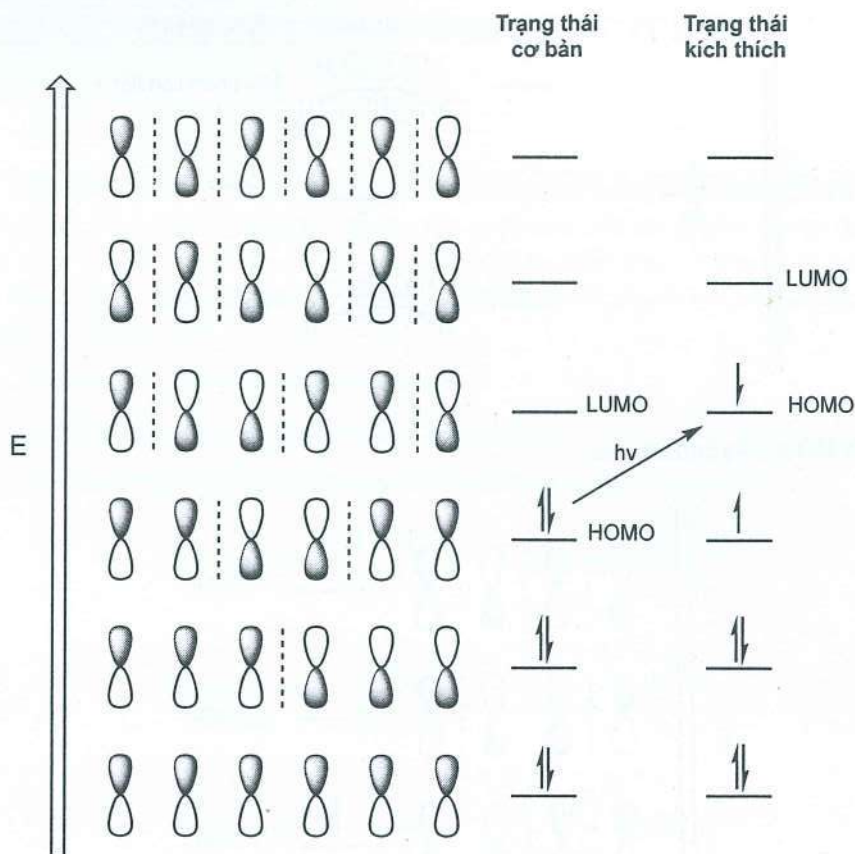
Mô hình MO- π của butadiene



Mô hình MO- π của hexatriene

Đối với bất kỳ polyene liên hợp nào, HOMO và LUMO là các MO quan trọng nhất cần xem xét và được gọi là các orbital biên (FMO). HOMO chứa các electron π năng lượng cao nhất, sẵn sàng tham gia phản ứng nhất; và LUMO là MO năng lượng thấp nhất có khả năng nhận mật độ electron.

Trong những điều kiện thích hợp, một electron π trong HOMO có thể hấp thụ một photon ánh sáng mang năng lượng thích hợp cần thiết để đẩy electron lên LUMO.



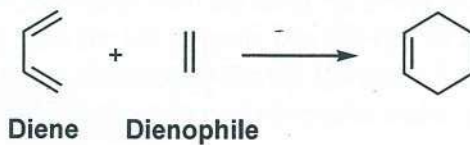
2. Phản ứng cộng đóng vòng (Cycloaddition)

Phản ứng cộng đóng vòng là phản ứng trong đó hai phân tử không bão hòa trải qua phản ứng cộng để tạo ra sản phẩm vòng. Trong đó, hai liên kết π được chuyển thành hai liên kết σ .

Phản ứng cộng vòng thường được phân loại theo số nguyên tử của hai hệ π cô lập. Ba loại phản ứng cộng vòng được ứng dụng nhiều nhất là $[4+2]$, $[2+2]$, $[3+2]$.

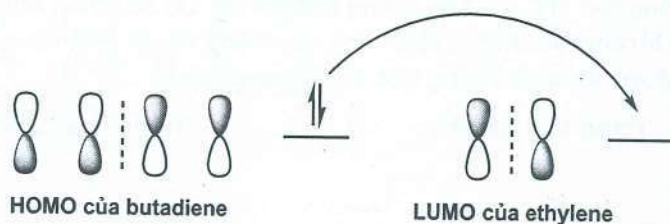
2.1. MO của phản ứng cộng đóng vòng

Xét phản ứng $[4+2]$

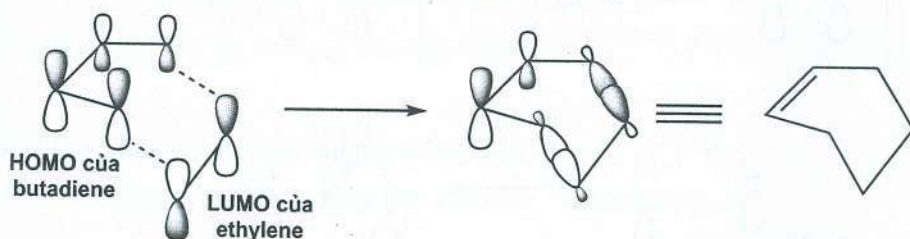


Theo lý thuyết FMO, phản ứng Diels–Alder được thực hiện khi HOMO của một hợp chất tương tác với LUMO của hợp chất kia. Nghĩa là, mật độ electron chuyển từ orbital đầy của một hợp chất (HOMO) sang orbital trống của hợp chất khác (LUMO).

Vì dienophile trong phản ứng Diels–Alder thường có nhóm thể hút electron, nên chúng ta sẽ coi dienophile là loại nghèo electron. Nói cách khác, chúng ta sẽ xét LUMO của dienophile và HOMO của diene. Do đó, phản ứng bắt đầu khi mật độ electron được chuyển từ HOMO của diene sang LUMO của dienophile.

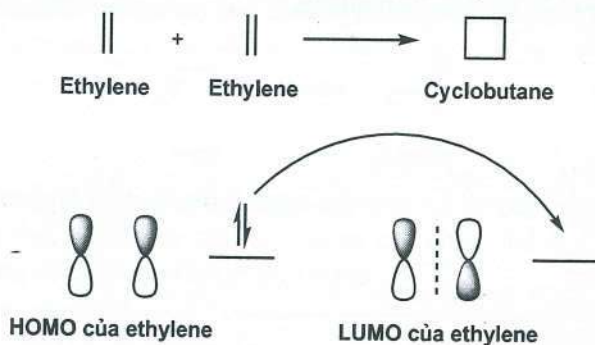


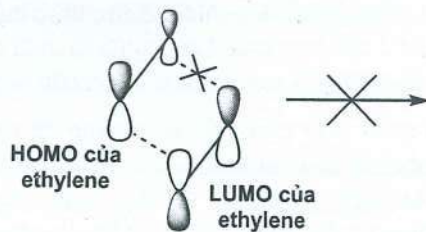
Chúng ta thấy rằng các pha của MO xen phủ nhau một cách độc đáo. Trong quá trình này, bốn trong số các nguyên tử carbon tái lai hoá để tạo ra các obitan lai hóa sp^3 hình thành liên kết σ . Để điều này xảy ra, các pha của MO phải xen phủ nhau; nghĩa là các pha phải đối xứng (bảo toàn tính đối xứng orbital).



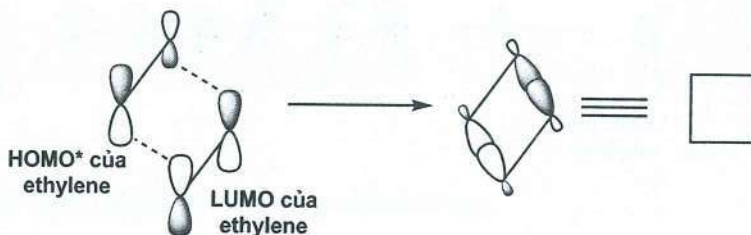
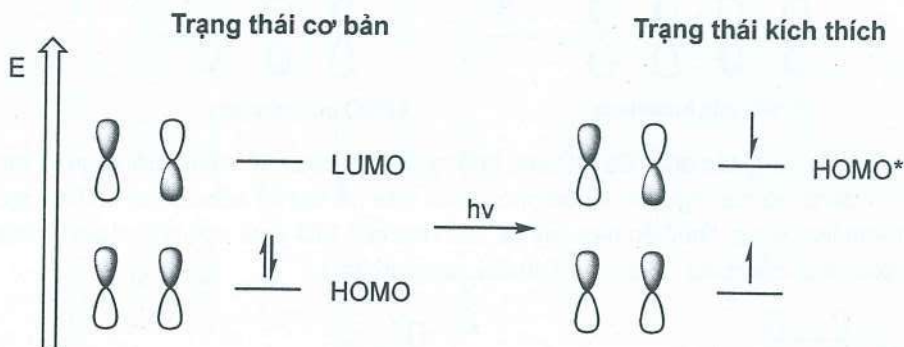
Xét phản ứng $[2 + 2]$

Bây giờ chúng ta hãy sử dụng cách tiếp cận tương tự (phân tích các orbital biên) để xác định xem phản ứng sau có khả thi hay không:



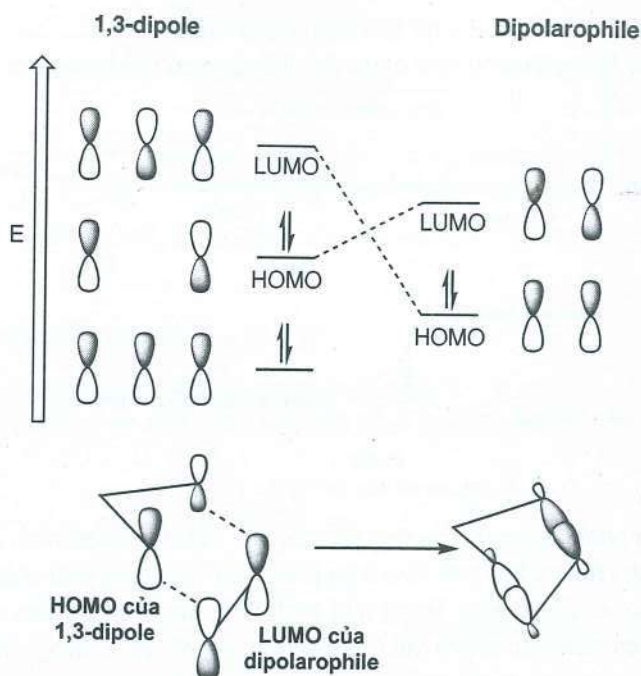


Chúng ta thấy rằng các pha của MO không trùng nhau. Do đó, phản ứng này được cho là phản ứng bị cấm đối xứng và phản ứng này không xảy ra. Phản ứng cộng vòng [2+2] chỉ có thể được thực hiện bằng kích thích quang hóa.



Tóm lại, phản ứng [4 + 2] xảy ra trong điều kiện nhiệt, phản ứng [2 + 2] giữa 2 alkene thông thường chỉ xảy ra trong điều kiện quang.

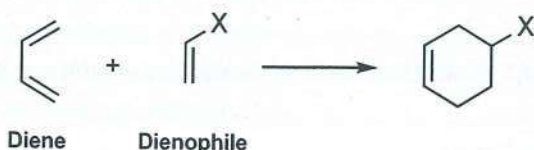
Xét phản ứng [3+2]



Vậy phản ứng [3+2] xảy ra trong điều kiện nhiệt.

2.2. Một số phản ứng cộng vòng thường gặp

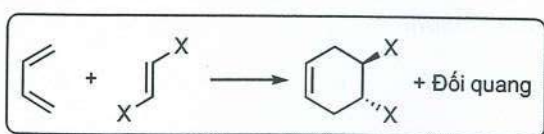
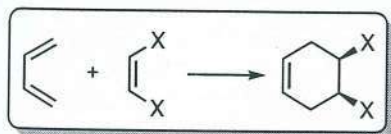
2.2.1. Phản ứng cộng đóng vòng [4 + 2] (Diels – Alder reaction)



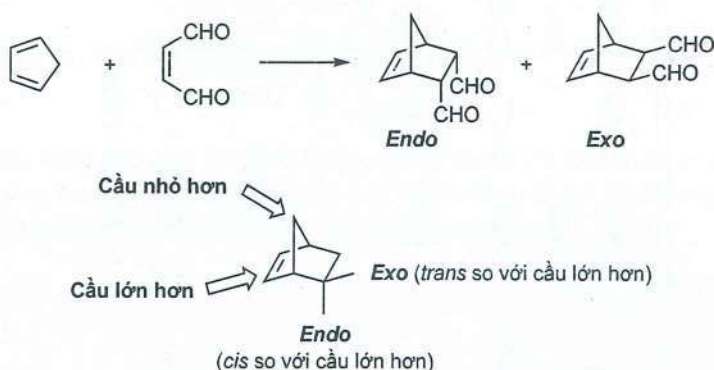
Phản ứng Diels – Alder diễn ra nhanh và hiệu suất cao hơn khi dienophile chứa nhóm hút electron. Đặc biệt, phản ứng chỉ xảy ra khi diene ở cấu dạng *s-cis*.



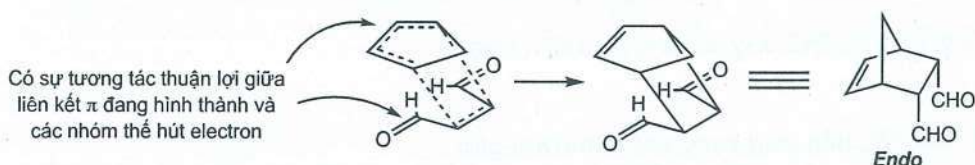
Khi dienophile là một alkene 2 nhóm thế vị trí 1,2 thì phản ứng diễn ra với đặc hiệu lập thể. Cụ thể, *cis*-alkene tạo ra vòng có các nhóm thế ở vị trí *cis*, và *trans*-alkene tạo ra vòng có các nhóm thế ở vị trí *trans*.



Khi sử dụng cyclopentadiene làm diene ban đầu, sản phẩm sẽ thu được một hợp chất bicyclic. Trong trường hợp như vậy, chúng ta có thể mong đợi thu được hai sản phẩm sau:

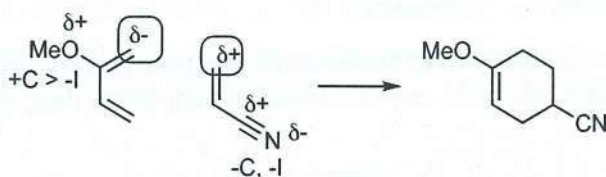


Sản phẩm *endo* được ưa chuộng hơn so với *exo* do tốc độ hình thành nhanh hơn. Lời giải thích cho ưu tiên này dựa trên phân tích các trạng thái chuyển tiếp dẫn đến các sản phẩm *endo* và *exo*. Trong quá trình hình thành sản phẩm *endo*, tồn tại tương tác thuận lợi giữa các nhóm thế hút electron và liên kết π đang hình thành:

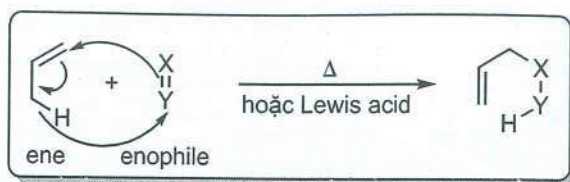


Sản phẩm *endo* hình thành nhanh hơn, tuy nhiên sản phẩm *exo* bền nhiệt động học hơn.

Trong trường hợp cả diene và dienophile đều không đối xứng thì có sự chọn lọc vị trí phản ứng:



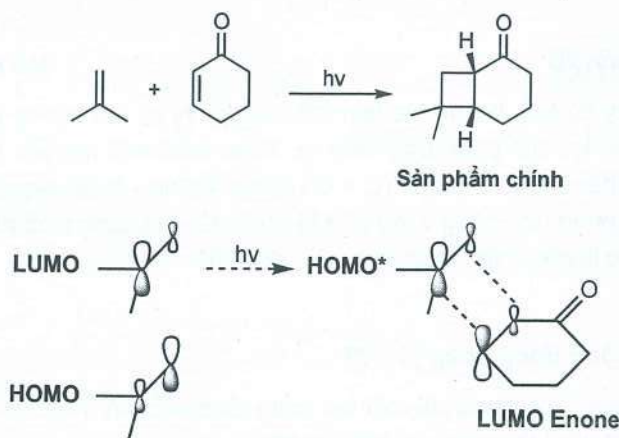
Một phản ứng khá giống với Diels–Alder là **phản ứng Alder–ene**. Phản ứng Alder–ene là phản ứng cộng enophile vào alkene (ene) thông qua chuyển vị allylic. Hệ thống bốn electron bao gồm liên kết alkene và liên kết C–H allylic có thể tham gia vào phản ứng pericyclic trong đó liên kết đôi dịch chuyển và liên kết C–H và C–C mới được hình thành.



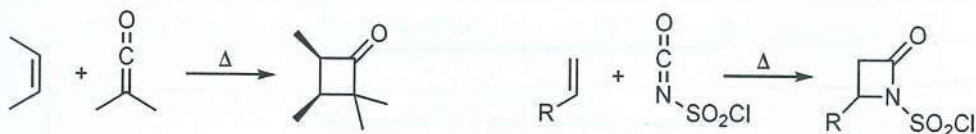
$X=Y$: $C=C$, $C\equiv C$, $C=O$, $C=N$, $N=N$, $N=O$, $S=O$, ...

2.2.2. Phản ứng cộng đóng vòng [2 + 2]

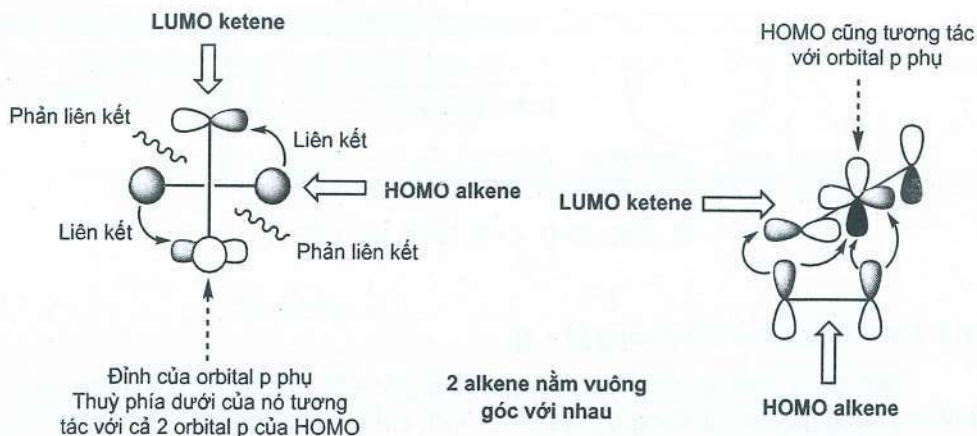
Chọn lọc vị trí trong các phản ứng cộng vòng [2 + 2] quang hóa phụ thuộc vào sự tương đồng giữa hệ số đóng góp vào MO (kích thước orbital).



Phản ứng cộng vòng [2 + 2] nhiệt vẫn xảy ra trong phản ứng của một alkene thông thường với một alkene electrophile đặc biệt. Nó phải có 2 liên kết đôi trên cùng một nguyên tử carbon (ketene, isocyanate).



Mô hình MO



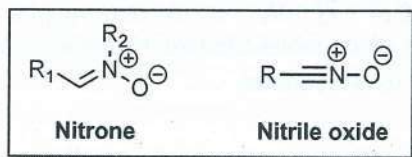
Mô hình 2D

Mô hình 3D

Từ mô hình ta thấy có bốn tương tác liên kết nhưng chỉ có hai tương tác phản liên kết. Điều này thuận lợi cho phản ứng diễn ra. Ketene có một nguyên tử carbon sp trung tâm nên có thêm một liên kết π ($C = O$) ở góc vuông với alkene đầu tiên, điều này hoàn hảo cho phản ứng cộng vòng $[2 + 2]$ nhiệt. Chúng cũng là chất electrophile nên có LUMO năng lượng thấp, thích hợp cho việc nhận electron.

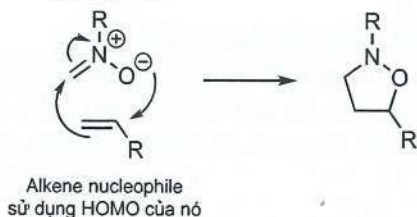
2.2.3. Phản ứng cộng đóng vòng $[3 + 2]$

1,3-lưỡng cực (1,3-dipole) là một tác nhân tốt cho phản ứng cộng đóng vòng $[3 + 2]$. Thường gặp nhất là nitron và nitrile oxide.

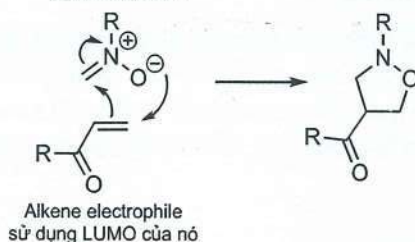


Chọn lọc vị trí phản ứng của dipolarophile

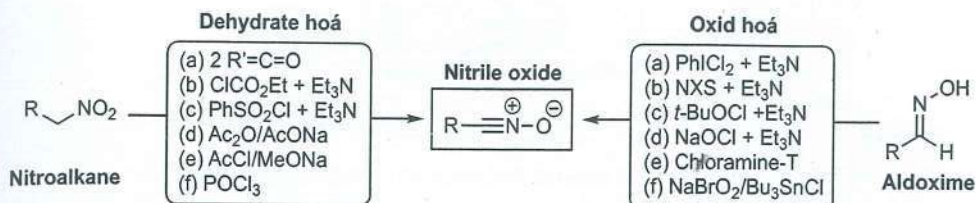
Với dipolarophile giàu electron



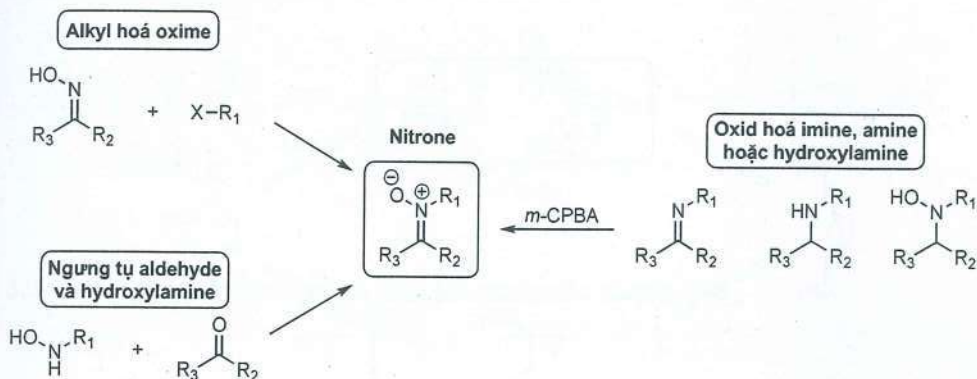
Với dipolarophile nghèo electron



❖ Hình thành nitrile oxide



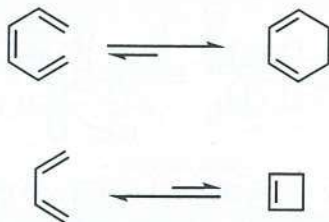
❖ Hình thành nitrone



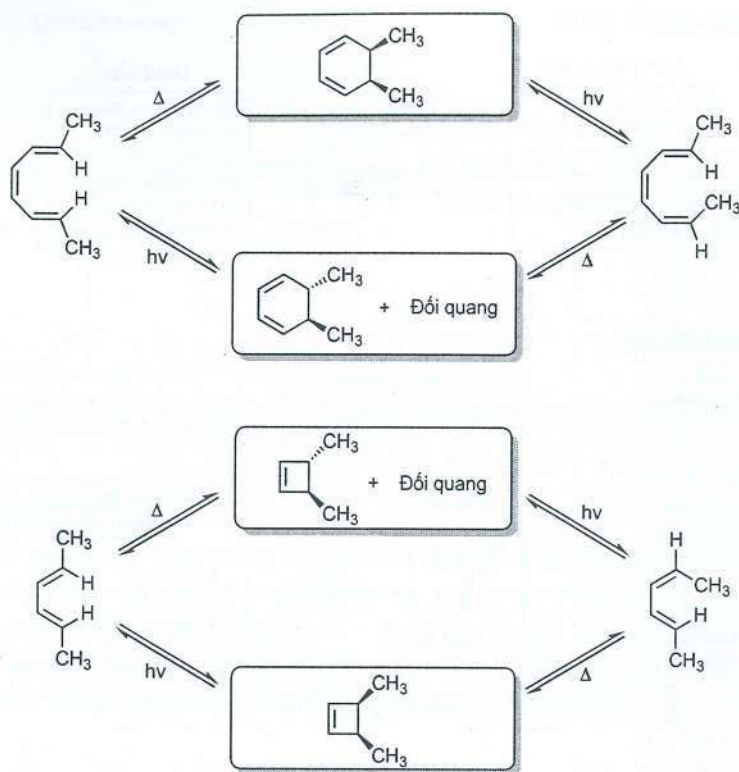
3. Phản ứng electrocyclic

3.1. Giới thiệu

Phản ứng electrocyclic là một phản ứng pericyclic trong đó polyene liên hợp trải qua quá trình tạo vòng. Trong quá trình này, một liên kết π được chuyển đổi thành liên kết σ , trong khi các liên kết π còn lại đều thay đổi vị trí của chúng. Liên kết σ mới được hình thành nối các đầu của hệ thống π ban đầu, từ đó tạo ra một vòng.



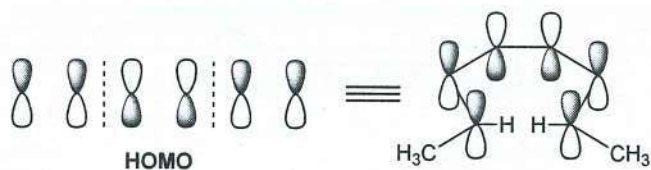
Lập thể phản ứng electrocyclic của hệ $4e_\pi$ và $6e_\pi$ trong điều kiện nhiệt và quang hoá quan sát được như sau:



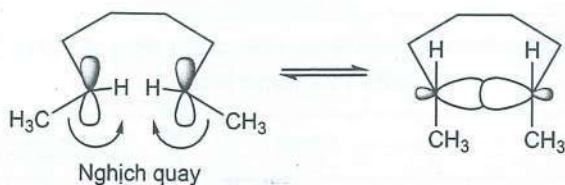
3.2. Hoá học lập thể của phản ứng electrocyclic nhiệt

Mặc dù có tên như vậy, phản ứng electrocyclic nhiệt không nhất thiết phải sử dụng nhiệt độ cao. Trên thực tế, chúng có thể diễn ra ở nhiệt độ phòng hoặc thậm chí thấp hơn.

Sử dụng mô hình MO, xét HOMO của hệ $6e_{\pi}$:

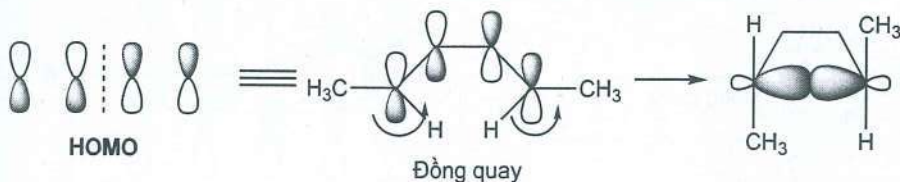


Tập trung đặc biệt vào các thùy ngoài cùng, vì đây là các thùy sẽ tham gia vào quá trình hình thành liên kết σ mới. Để hình thành liên kết, các thùy tương tác với nhau phải đồng pha (cùng màu). Yêu cầu này đòi hỏi các thùy phải quay theo cách minh họa trong hình sau:



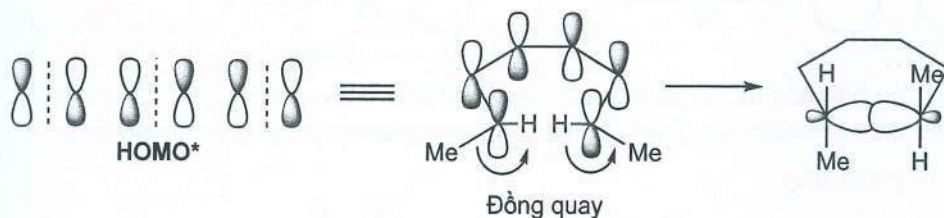
Kiểu quay này gọi là nghịch quay (disrotatory) do các orbital quay ngược chiều nhau. Ngược lại, nếu các orbital quay cùng chiều thì gọi là đồng quay (conrotatory).

Tương tự, xét HOMO hệ $4e_{\pi}$:

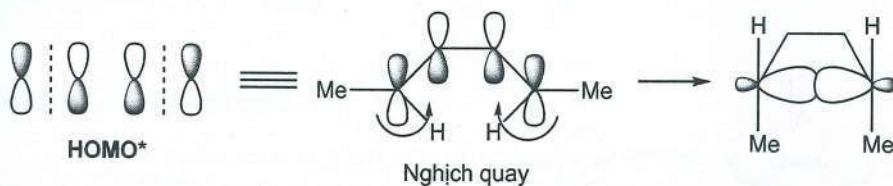


3.3. Hoá học lập thể của phản ứng electrocyclic quang hoá

Xét hệ $6e_{\pi}$



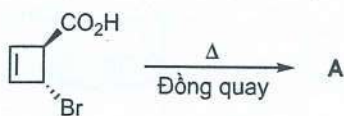
Xét hệ $4e_{\pi}$



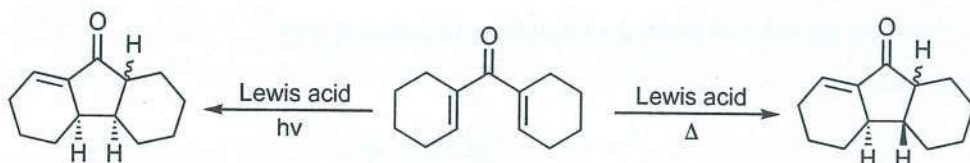
Tóm lại, lập thể của phản ứng electrocyclic như trên được tóm tắt trong bảng sau, gọi là quy tắc **Woodward-Hoffmann**.

Quy tắc Woodward–Hoffmann cho phản ứng electrocyclic nhiệt và quang hoá		
	Nhiệt	Quang hoá
Hệ 4 electron π	Đồng quay	Nghịch quay
Hệ 6 electron π	Nghịch quay	Đồng quay

Ví dụ. Xác định sản phẩm các phản ứng sau:

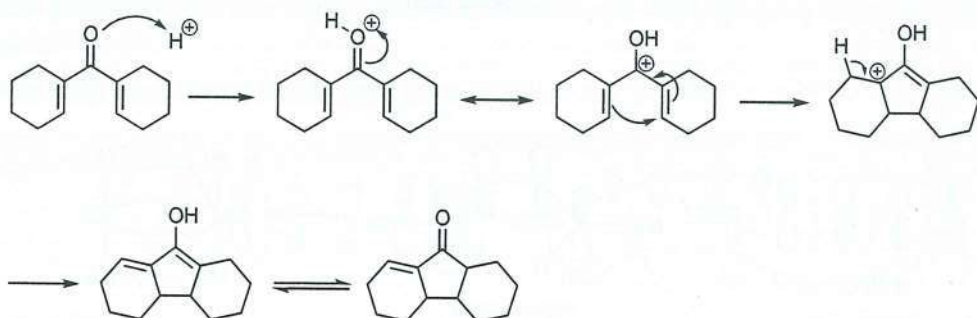


3.4. Phản ứng Nazarov

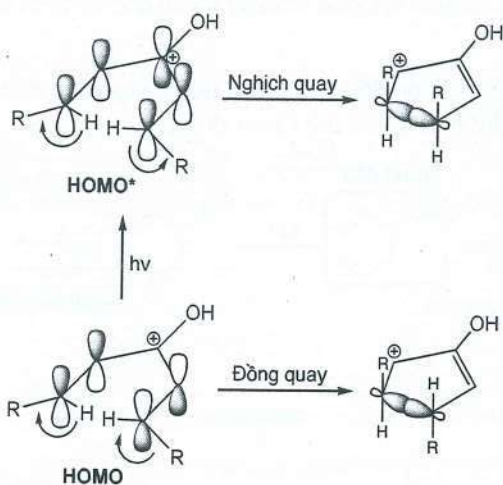
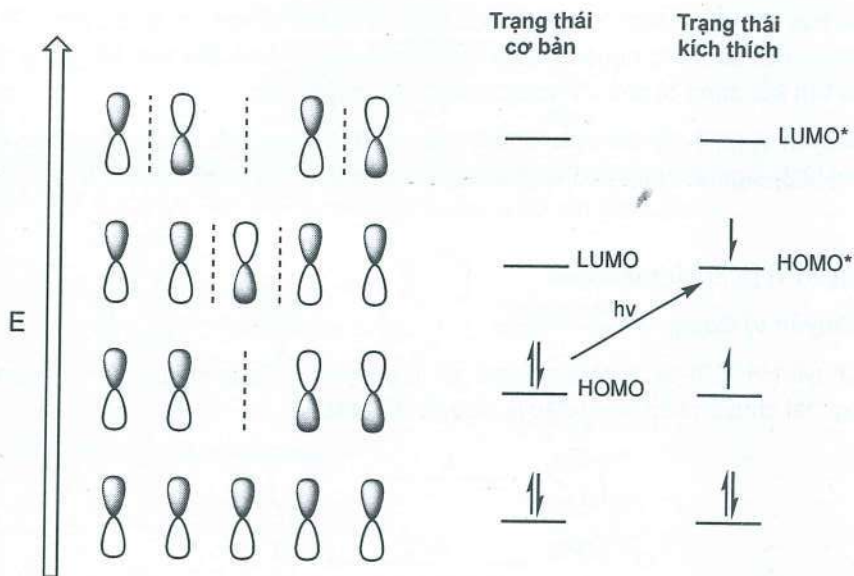


Trước tiên bạn hãy thử tự sử dụng thuyết FMO như những mục trước để giải thích cho lập thể sản phẩm của phản ứng Nazarov trong điều kiện nhiệt và quang hoá.

Cơ chế phản ứng

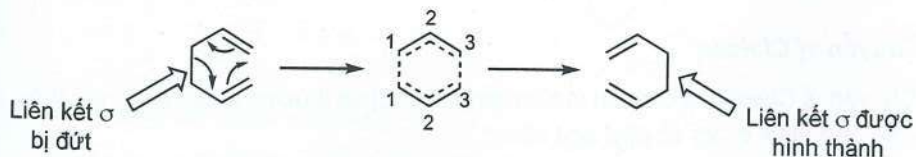


Chọn lọc lập thể



4. Chuyển vị sigmatropic

Chuyển vị sigmatropic là phản ứng pericyclic trong đó một liên kết σ được hình thành với sự mất đi của liên kết σ khác. Trong quá trình này, các liên kết π thay đổi vị trí của chúng.



Có nhiều loại chuyển vị sigmatropic khác nhau. Ví dụ trên được gọi là chuyển vị [3,3]-sigmatropic. Hai số trong ngoặc chỉ số lượng nguyên tử tách biệt liên kết đang hình thành và liên kết đang bị phá vỡ trong trạng thái chuyển tiếp.

Ngoài chuyển vị [3,3]-sigmatropic là phổ biến nhất, còn có một số chuyển khác như chuyển vị [2,3]-sigmatropic, [1,5]-sigmatropic hydrogen, [1,7]-sigmatropic hydrogen.

4.1. Chuyển vị [3,3]-sigmatropic

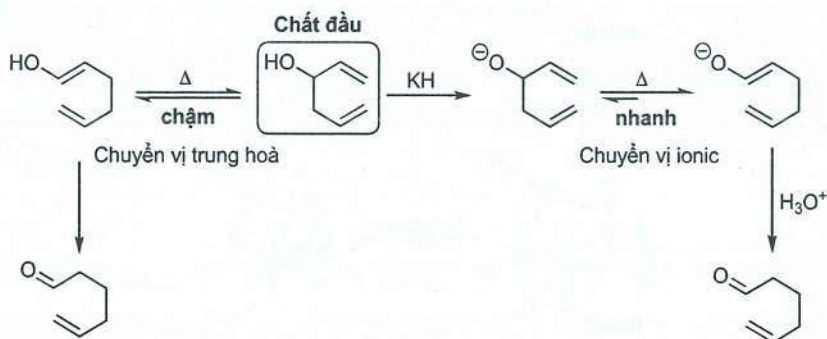
4.1.1. Chuyển vị Cope

Chuyển vị [3,3]-sigmatropic được gọi là chuyển vị Cope khi cả sáu nguyên tử của trạng thái chuyển tiếp vòng đều là nguyên tử carbon.



Cân bằng cho phản ứng chuyển vị Cope thường có lợi cho sự hình thành alkene nhiều nhóm thế hơn.

Chúng ta cũng có thể thúc đẩy phản ứng này bằng cách hình thành một nhóm cacbonyl nếu chúng ta đặt một nhóm thế OH ở đúng vị trí.



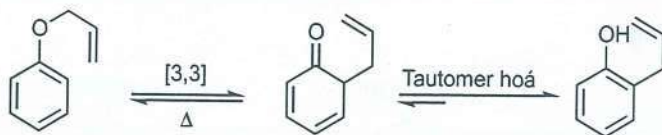
Sản phẩm của bước sigmatropic là enol của sản phẩm cuối cùng. Nó chỉ ra rằng phản ứng được tăng tốc nếu alcohol ban đầu được xử lý với base (KH là tốt nhất) để tạo ra alkoxide. Sản phẩm sau đó là potassium enolate, bền hơn chất đầu là potassium alkoxide đơn giản. Khi phản ứng tiếp tục, sự liên hợp ngày càng tăng giữa O^- và liên kết π mới.

4.1.2. Chuyển vị Claisen

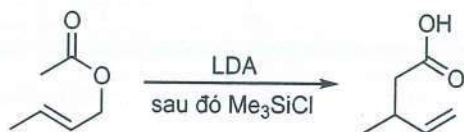
Chuyển vị Claisen là chuyển vị sigmatropic [3,3] và thường được quan sát thấy đối với các allyl vinyl ether và allyl aryl ether.



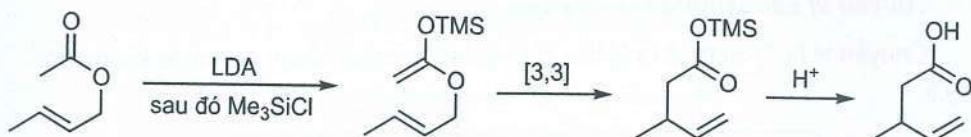
Cân bằng có lợi cho sản phẩm rất nhiều do sự hình thành liên kết C=O, ổn định hơn về mặt nhiệt động lực học (năng lượng thấp hơn) so với liên kết C=C.



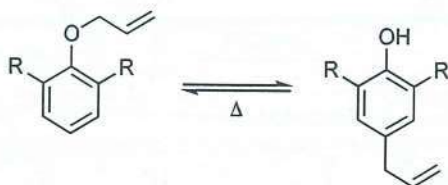
4.1.3. Chuyển vị Ireland-Claisen



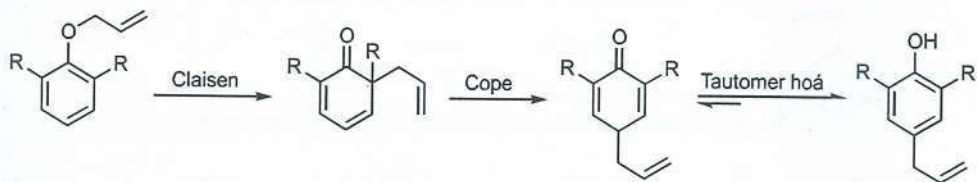
Cơ chế phản ứng



4.1.4. Chuyển vị para-Claisen



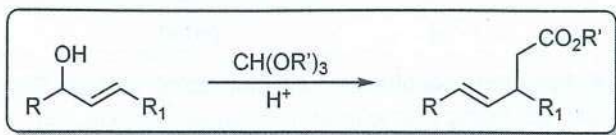
Cơ chế phản ứng



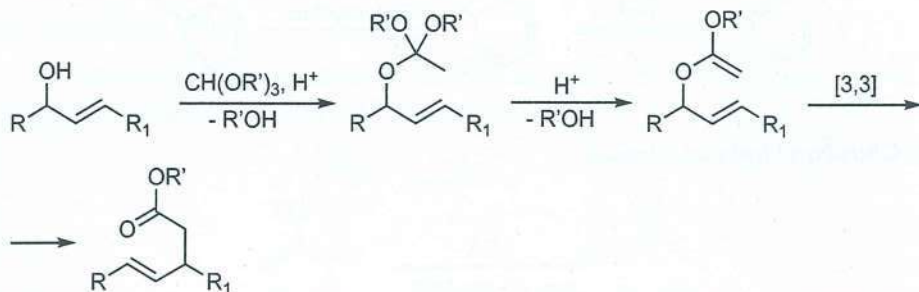
4.1.5. Chuyển vị Johnson-Claisen

Đun nóng một allylic alcohol với một lượng dư trialkyl orthoacetate khi có mặt một lượng nhỏ acid yếu sẽ tạo ra một orthoester hỗn hợp. Về mặt cơ chế, orthoester

mất alcohol để tạo ra ketene acetal, trải qua quá trình chuyển vị [3,3]-sigmatropic để tạo ra một ester không bão hòa γ,δ .

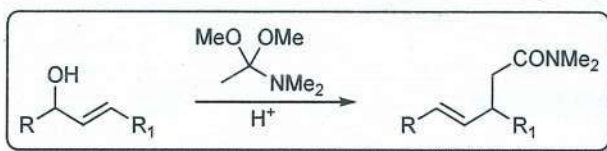


Cơ chế phản ứng

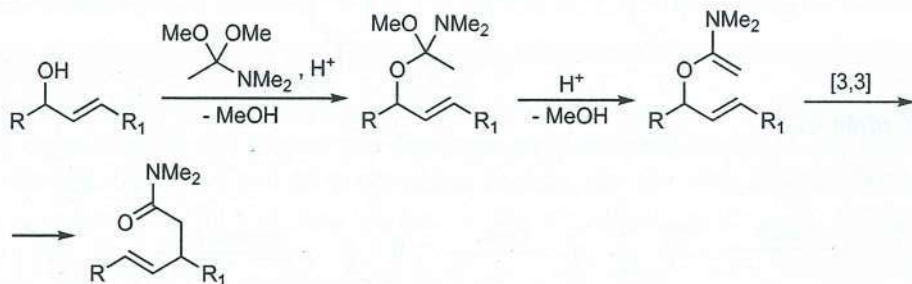


4.1.6. Chuyển vị Eschenmosser–Claisen

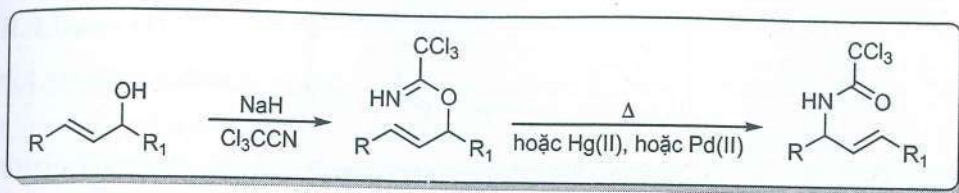
Chuyển vị [3,3]-Sigmatropic của N,O-ketene acetal để tạo ra amide không bão hòa γ,δ .



Cơ chế phản ứng

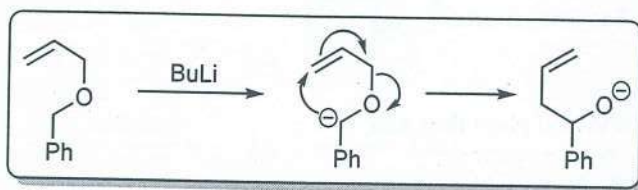


4.1.7. Chuyển vị Overman

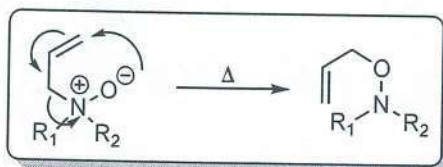


Cơ chế phản ứng tương tự các phản ứng trên.

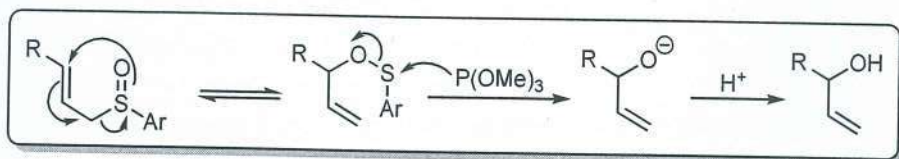
4.2. Chuyển vị [2,3]-sigmatropic



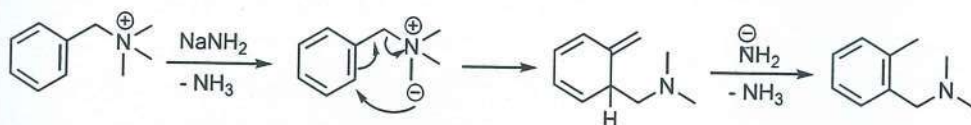
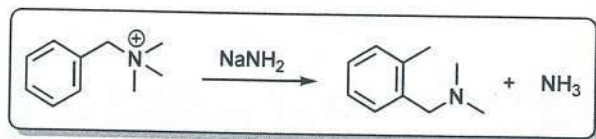
Chuyển vị [2,3]-Meisenheimer



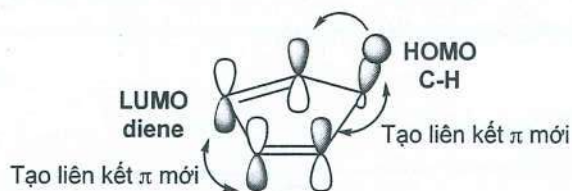
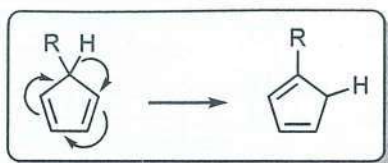
Chuyển vị [2,3]-Mislow-Evans



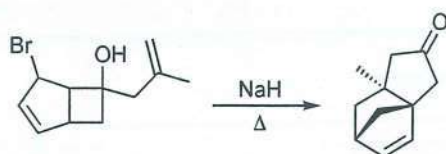
Chuyển vị [2,3]-Wittig



4.3. Chuyển vị [1,5]-sigmatropic hydrogen



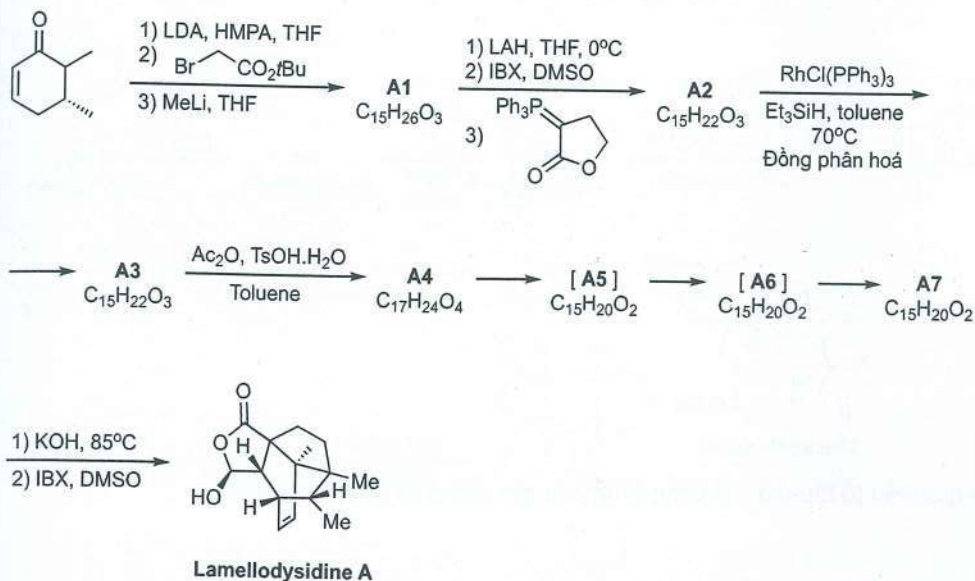
Ví dụ. Đề xuất cơ chế cho phản ứng sau.



II. Luyện tập

1. Lamellodysidine A

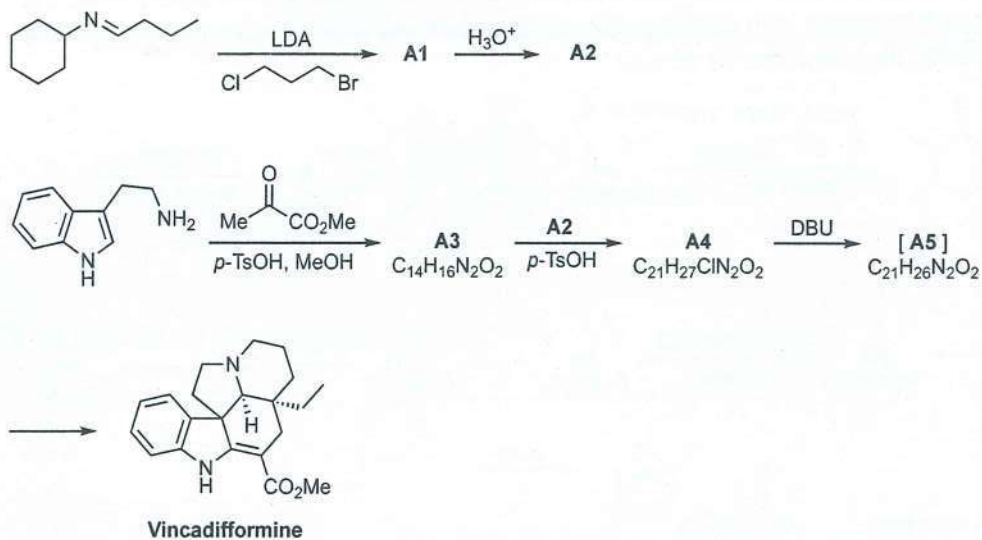
Lamellodysidine A, được phân lập từ bọt biển *Lamellodysidea herbacea* được thu thập ở Indonesia, cho thấy hoạt tính gây độc tế bào và kháng khuẩn. Lamellodysidine A được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A7**.

2. Vincadifformine

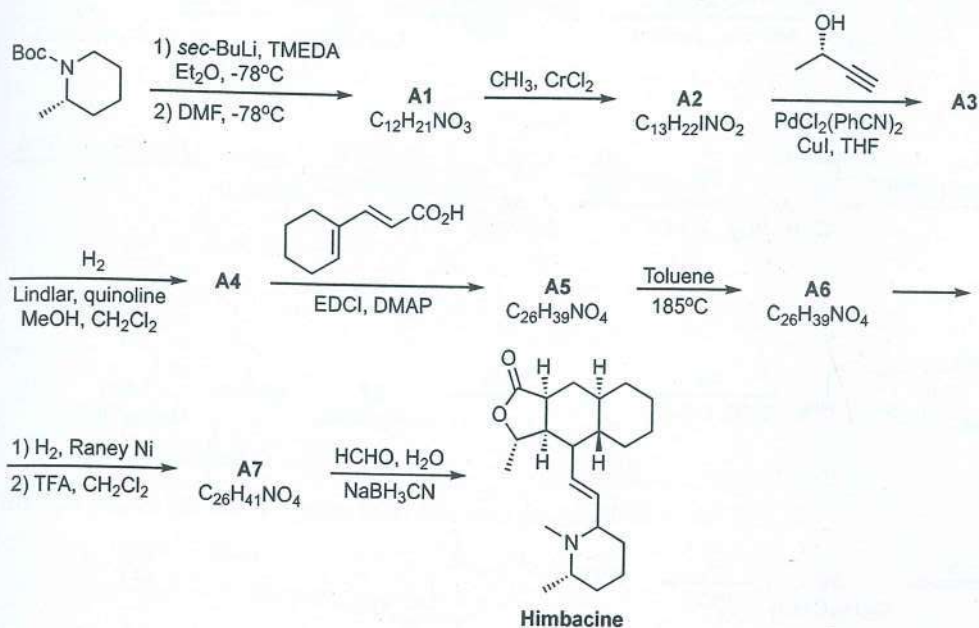
Vincadifformine là một alkaloid có vai trò là một chất chuyển hóa thực vật và một loại thuốc chống sốt rét. Sơ đồ tổng hợp chất này được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A5.

3. Himbacine

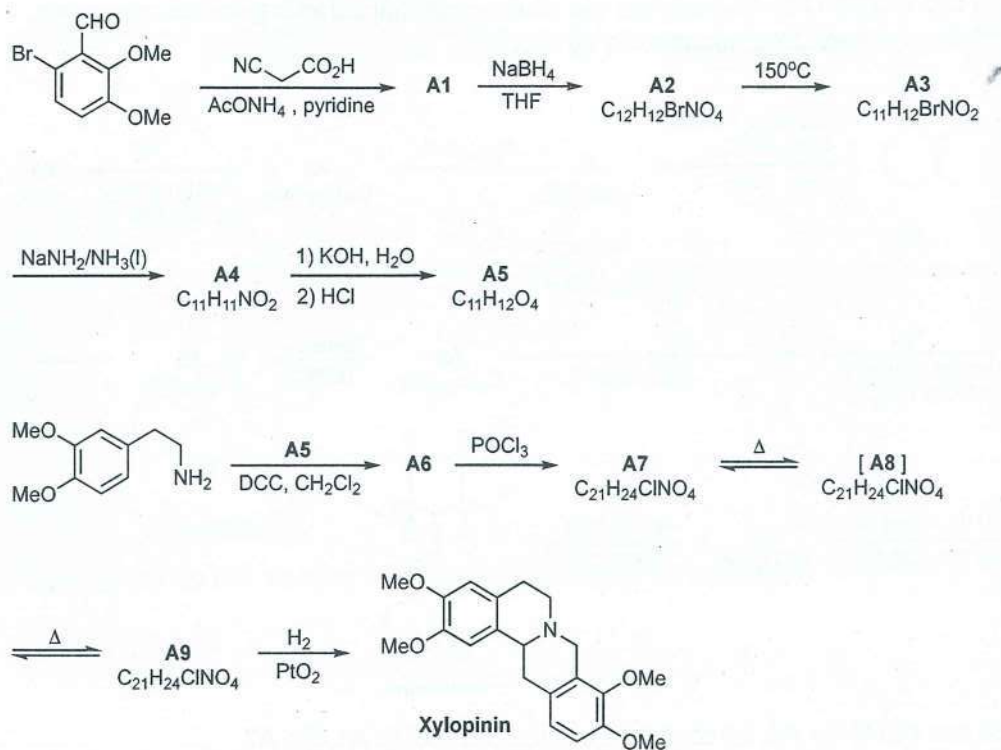
Himbacine, một tetracyclic piperidine alkaloid được phân lập từ vỏ cây thông Úc thuộc loài *Galbulimima*, đã thu hút được sự chú ý đáng kể do các đặc điểm cấu trúc thú vị và đặc tính sinh học đầy hứa hẹn của nó như một chất đối kháng thụ thể muscarinic. Himbacine được tổng hợp theo sơ đồ sau.



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A7**.

4. Xylopinin

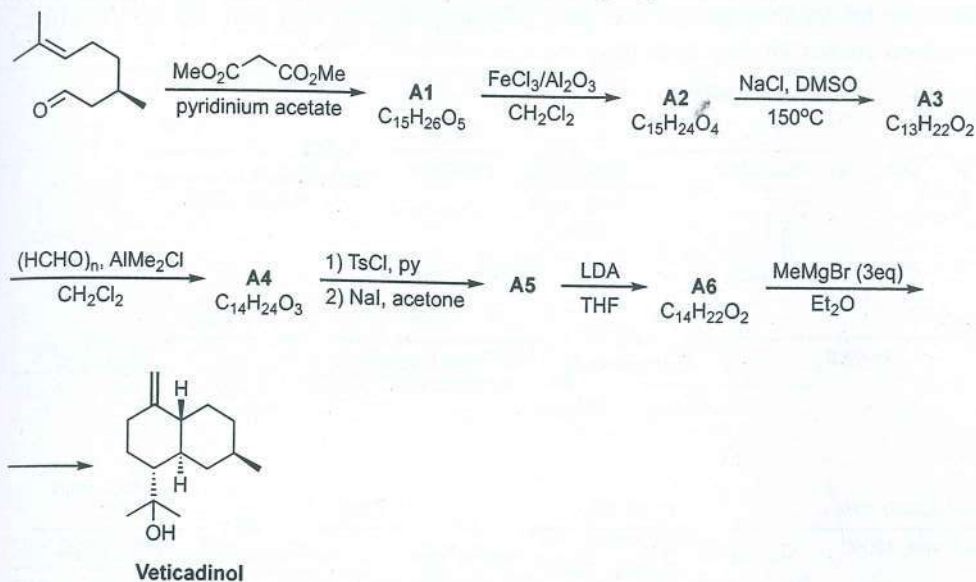
Xylopinin là một alkaloid tự nhiên nhóm Protoberberine. Xylopinin được tổng hợp toàn phần theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

5. Veticadinol

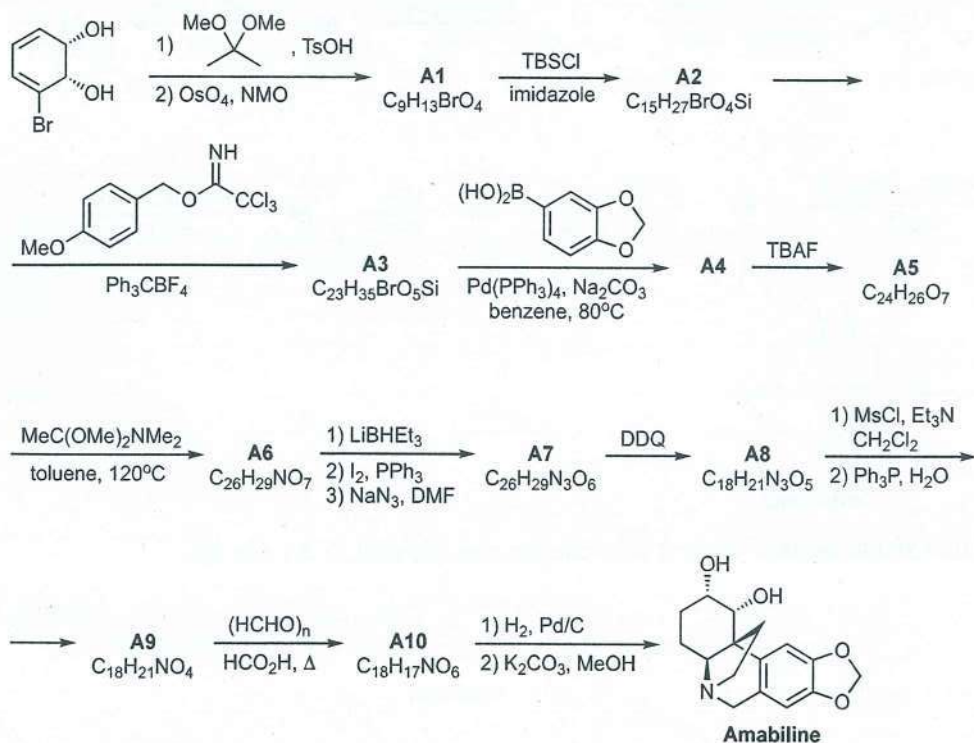
Veticadinol là một dẫn xuất sesquiterpene được tổng hợp như sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A6**.

6. Amabiline

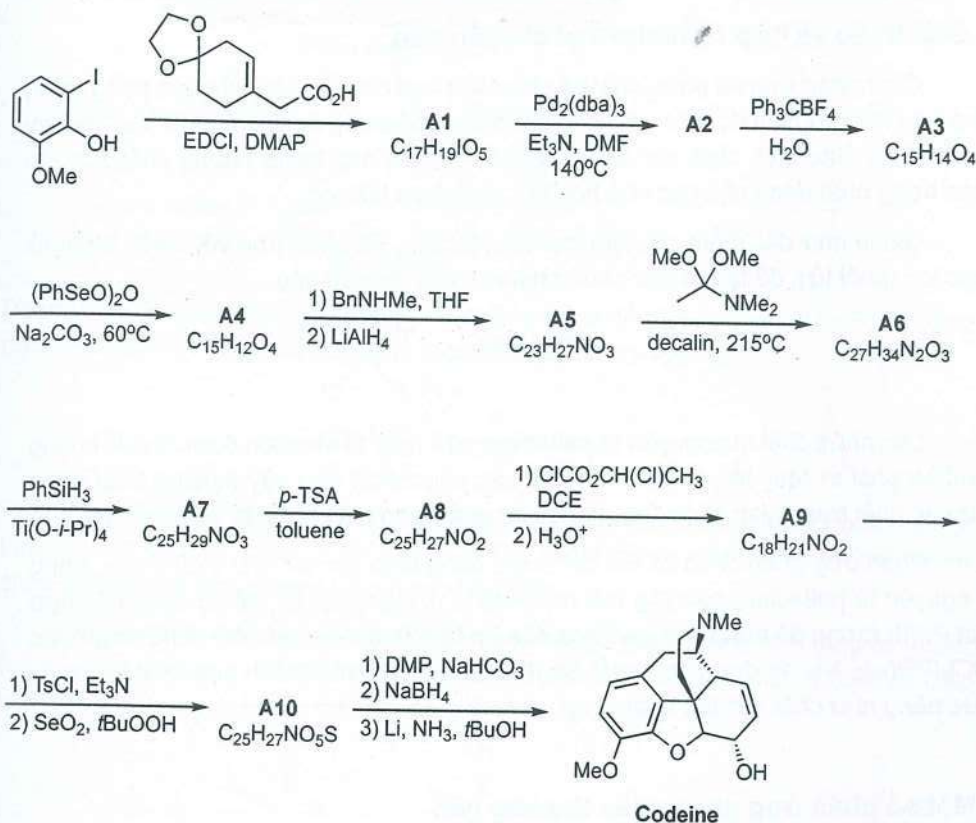
Amabiline là một loại alkaloid tự nhiên có trong nhiều loại thực vật, đặc biệt là những loại thuộc họ Amaryllidaceae bao gồm thủy tiên vàng và thủy tiên. Sơ đồ tổng hợp amabiline được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A10**. Đề xuất cơ chế phản ứng chuyển hoá **A4** thành **A5**.

7. Codeine

Codeine là một dẫn xuất của thuốc phiện dùng để giảm đau, một dạng thuốc ho, và thuốc trị tiêu chảy. Nó thường được sử dụng để điều trị đau nhẹ đến mức độ vừa phải. Codeine được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A10**. Đề xuất cơ chế phản ứng chuyển hoá **A4** thành **A5**.

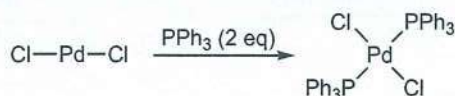
CHỦ ĐỀ 4. PHẢN ỨNG GHÉP CHÉO

I. Sơ lược về các phản ứng ghép chéo

1. Giới thiệu về hợp chất kim loại chuyển tiếp

Chất phản ứng và phức chất có chứa kim loại chuyển tiếp rất quan trọng trong tổng hợp hữu cơ hiện đại vì chúng cho phép các phản ứng dường như không thể xảy ra dễ dàng. Đặc biệt, chất xúc tác palladium (Pd) là một trong những chất xúc tác quan trọng nhất dành cho các nhà hóa học tổng hợp hữu cơ.

Giống như đặc điểm của kim loại chuyển tiếp, Pd phản ứng với nhiều phân tử hoặc ion (phối tử), để tạo ra các phức chất kim loại chuyển tiếp.



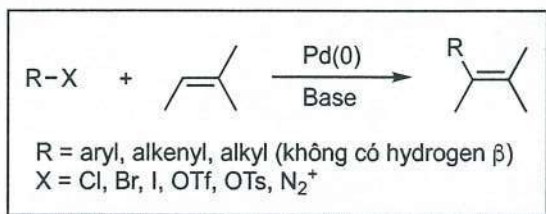
Các phức chất mà nguyên tử palladium có ít hơn 18 electron được cho là không bão hòa phối trí (quy tắc 18 electron), và các phức chất như vậy thường hoạt động như các chất trung gian phản ứng trong các phản ứng mà chúng ta sẽ sớm gặp.

Phản ứng ghép chéo có thể đạt được bằng chất xúc tác như $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, trong đó nguyên tử palladium có trạng thái oxy hóa là 0. Ngoài ra, có thể sử dụng các hợp chất Pd(II) (trong đó trạng thái oxy hóa của Pd là +2), chẳng hạn như $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ hoặc $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Khi sử dụng hợp chất Pd(II), nó được chuyển thành hợp chất Pd(0) có chức năng như chất xúc tác hoạt hóa.

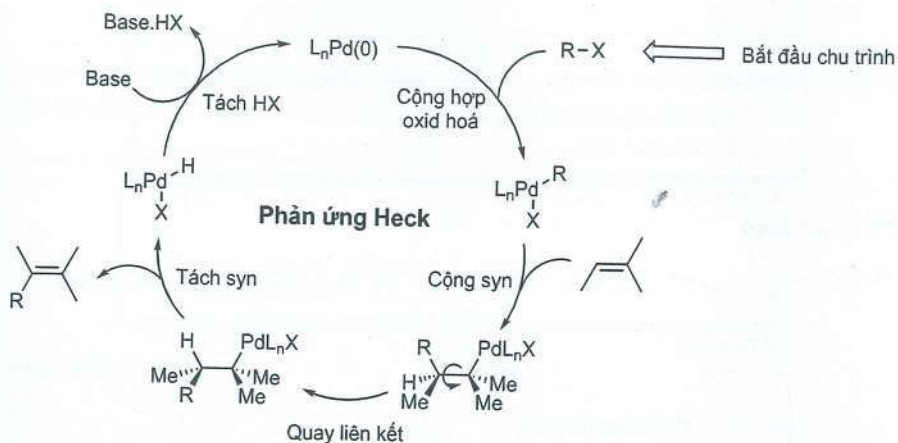
2. Một số phản ứng ghép chéo thường gặp

2.1. Phản ứng Heck

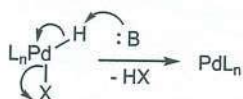
Phản ứng alkenyl hóa hoặc aryl hóa alkene được xúc tác bởi palladium.



Cơ chế phản ứng

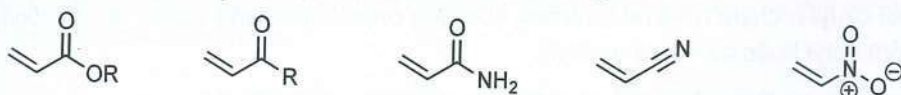


Phản ứng cần phải thực hiện trong môi trường base để tái tạo lại xúc tác Pd(0) bằng cách loại bỏ HX thông qua quá trình tách khử hóa:

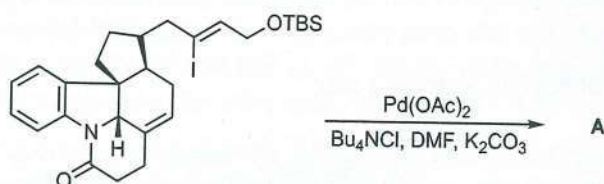


Phản ứng hiệu quả nhất khi organohalide (RX) là một iodide, mặc dù bromide và triflate cũng rất hiệu quả ($\text{I} > \text{Br} > \text{OTf} \gg \text{Cl}$). Điểm chung của các phản ứng ghép chéo là cấu hình của alkenyl luôn được bảo toàn.

Trong phản ứng Heck, khả năng phản ứng của alkene giảm khi tăng số nhóm thế, và hiệu suất cao nhất thu được đối với ethylene và ethylene một nhóm thế. Đặc biệt, ethylene có một nhóm thế hút electron là phản ứng tốt nhất.

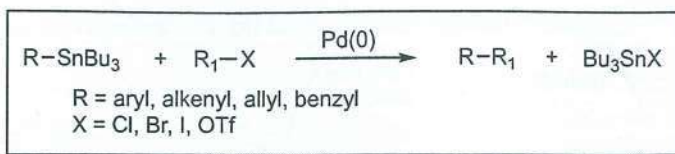


Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

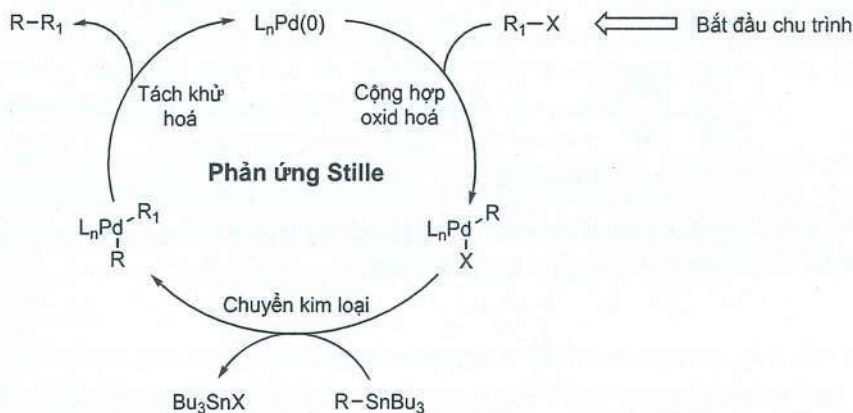


2.2. Phản ứng Stille

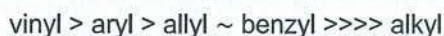
Phản ứng ghép chéo giữa organostannane với các organohalide, triflate, ... được xúc tác bởi palladium.



Cơ chế phản ứng



Thuật ngữ “chuyển kim loại” chỉ ra rằng nhóm R được chuyển từ kim loại này (Sn) sang kim loại khác (Pd). Bước này thường là bước quyết định tốc độ của toàn bộ quá trình ghép chéo và tốc độ chuyển kim loại phụ thuộc vào bản chất của nhóm R. Các tốc độ tương đối sau đây đã được quan sát thấy:

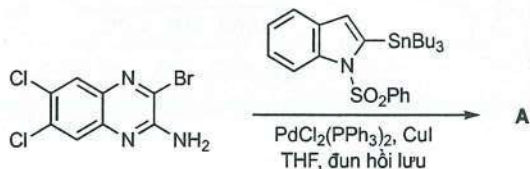


Nhóm di chuyển chậm nhất nên thường sử dụng organostannane với ba nhóm alkyl (ba nhóm butyl hoặc ba nhóm methyl).

Organostannane được điều chế từ organomagnesium với Bu_3SnX .

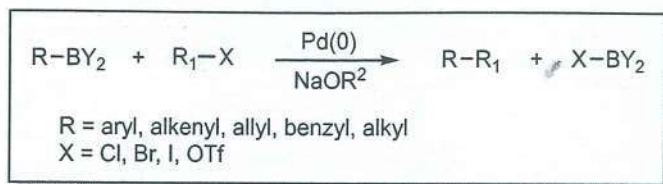


Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

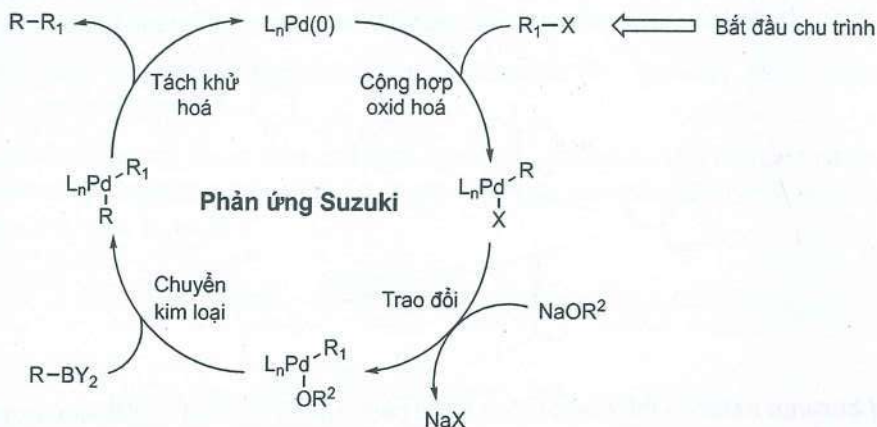


2.3. Phản ứng Suzuki–Miyaura

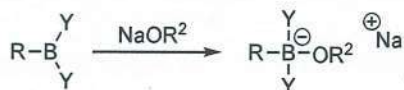
Giống với phản ứng Stille, đây là phản ứng ghép chéo do palladium xúc tác của organoborane với các organohalide, triflate, ... khi có mặt một base (giai đoạn chuyển kim loại khó xảy ra nếu không có tác dụng hoạt hóa của một base).



Cơ chế phản ứng

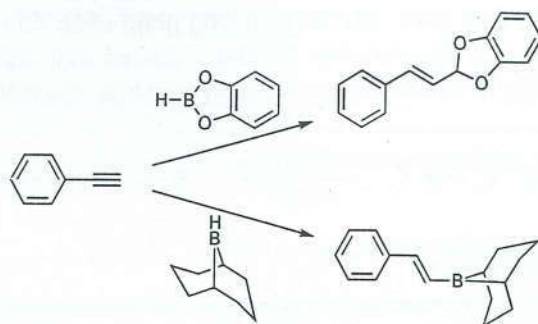


Base không chỉ hoạt hóa chất xúc tác cho bước chuyển kim loại mà còn hoạt hóa hợp chất organoborane bằng cách chuyển nó thành anion organoborate, trải qua quá trình chuyển kim loại nhanh hơn:

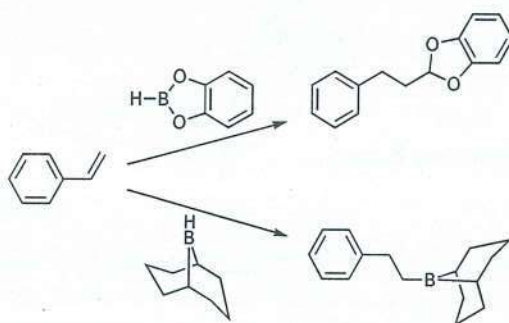


Một lợi thế đáng kể của phản ứng Suzuki so với phản ứng Stille là khả năng sử dụng alkyl borane trong quá trình ghép mạch. Điều này cung cấp một phương pháp để tạo liên kết giữa các trung tâm lai hóa sp^3 và sp^2 . Do đó, phản ứng Suzuki có tính linh hoạt cao hơn phản ứng ghép cặp Stille trong các loại liên kết có thể tạo ra.

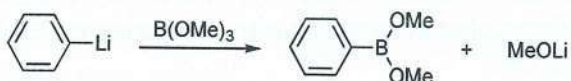
Hợp chất organoborane có thể dễ dàng được điều chế từ nhiều loại vật liệu đầu vào. Ví dụ, **vinyl boronic ester** và **vinyl borane** có thể được điều chế thông qua quá trình hydroboron hóa alkyne bằng catechol-borane hoặc 9-BBN, tương ứng:



Tương tự như vậy, **alkyl boronic ester** và **alkyl borane** có thể được điều chế thông qua quá trình hydroboron hóa alkene bằng cách sử dụng catecholborane hoặc 9-BBN:

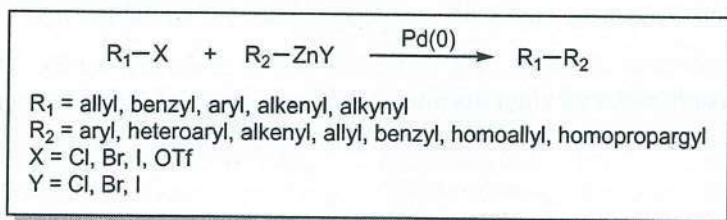


Và **aryl boronic ester** có thể được tạo ra bằng cách xử lý hợp chất aryllithium tương ứng với trimethylborate, $B(OMe)_3$:

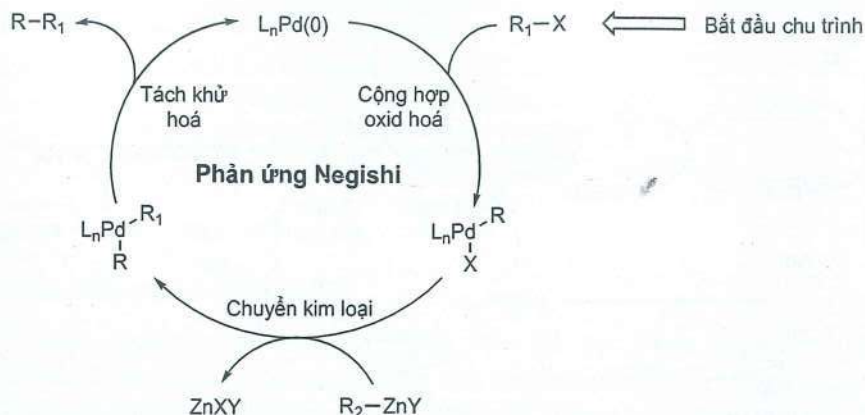


2.4. Phản ứng Negishi

Phản ứng Negishi là phản ứng ghép chéo các hợp chất organozinc với nhiều loại halide hoặc triflate (aryl, alkenyl, alkynyl và acyl) được xúc tác bằng nickel hoặc palladium.

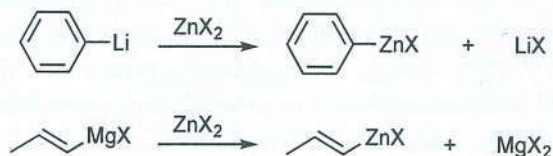


Cơ chế phản ứng

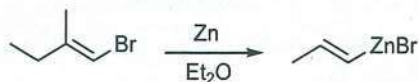


Thứ tự phản ứng chung của các carbon electrophile (R_1) như sau: allyl > benzyl > vinyl > aryl > alkyl.

Organozinc thường được điều chế theo một trong hai cách. Một phương pháp phổ biến là xử lý carbanion (hợp chất organolithium hoặc tác nhân Grignard) bằng ZnX_2 , trong đó $X = Cl, Br$ hoặc I :

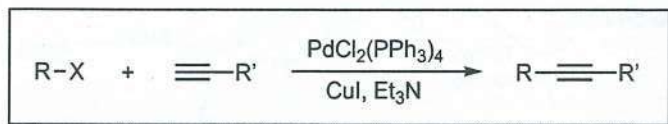


Ngoài ra, organozinc có thể được điều chế bằng cách thêm kim loại zinc vào dung dịch ether của aryl, vinyl hoặc alkyl halide.

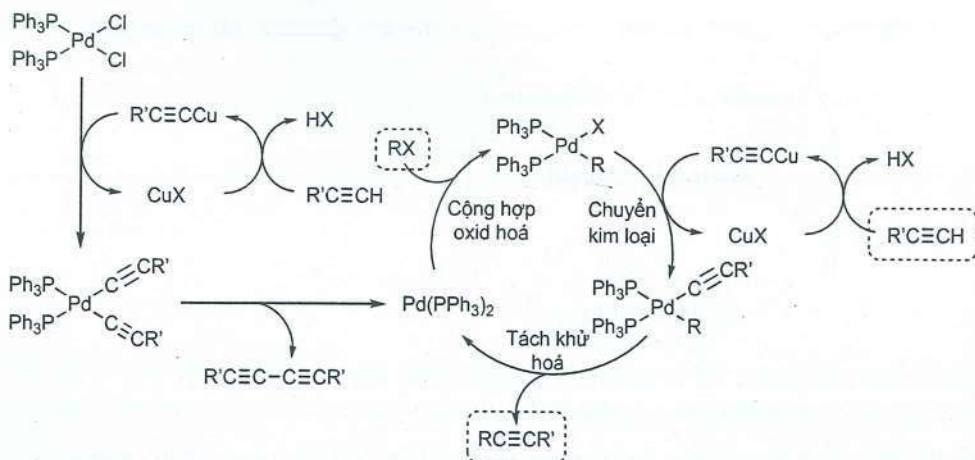


2.5. Phản ứng Sonogashira

Sự ghép chéo xúc tác Pd/Cu của organohalide với alkyne đầu mạch.

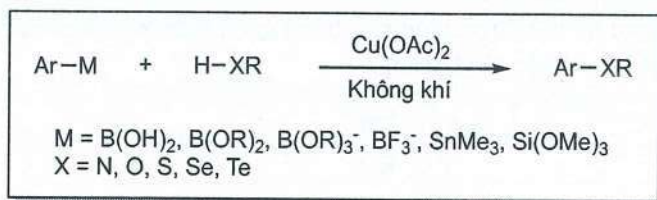


Cơ chế phản ứng

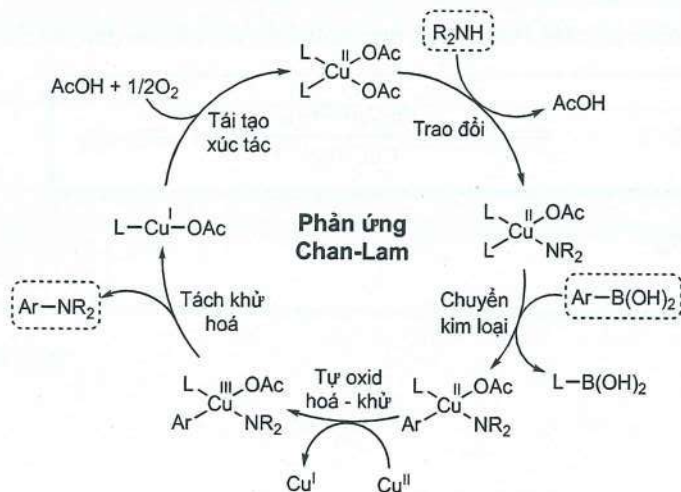


2.6. Phản ứng Chan-Lam

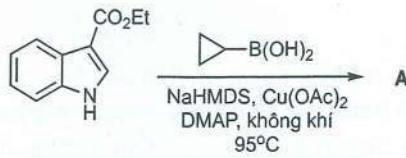
Phản ứng aryl hóa nhiều loại chất nền NH/OH/SH bằng cách ghép chéo oxy hóa với boronic acid khi có mặt cupric acetate xúc tác và triethylamine hoặc pyridine ở nhiệt độ phòng trong không khí. Phản ứng này có tác dụng với amide, amine, anilin, azide, hydantoin, hydrazine, imide, imine, nitroso, pyrazinon, pyridone, purine, pyrimidine, sulfonamid, sulfinate, sulfoximine, urea, alcohol, phenol và thiol. Đây cũng là phương pháp nhẹ nhàng nhất để tạo N/O-vinyl hoá.



Cơ chế phản ứng

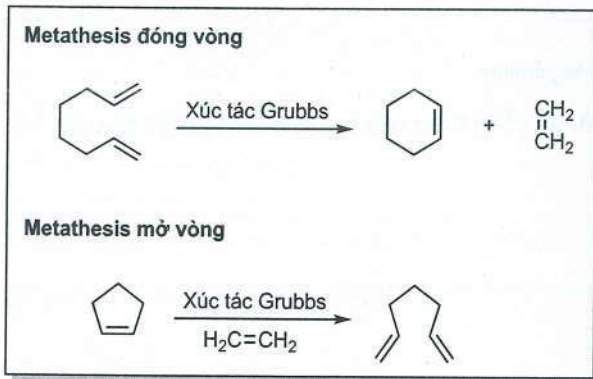
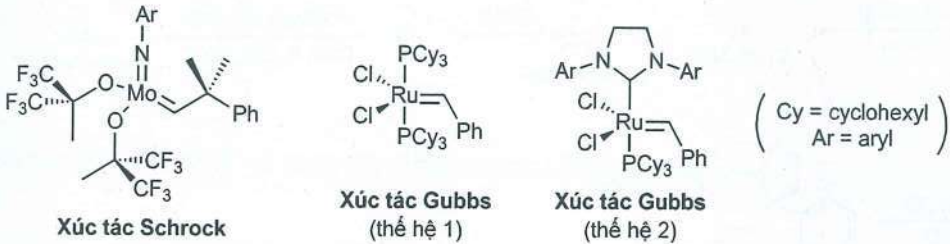


Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

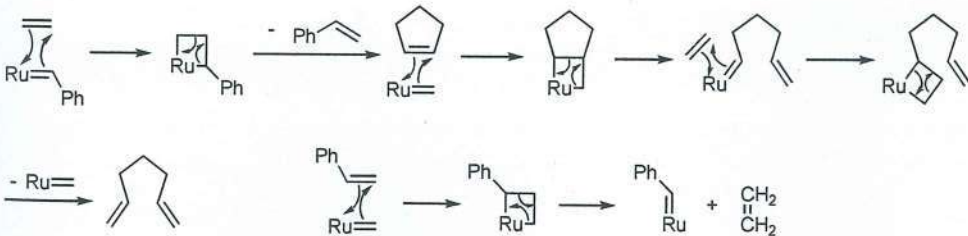


2.7. Phản ứng alkene metathesis

Nhiều chất xúc tác đã được phát triển để đạt được phản ứng alkene metathesis. Chất xúc tác Schrock là phức chất molybdenum (Mo), trong khi chất xúc tác Grubbs là phức chất ruthenium (Ru). Trong mỗi trường hợp, nhiều loại phối tử đã được sử dụng, với các chất xúc tác được sử dụng phổ biến nhất được hiển thị bên dưới:



Cơ chế phản ứng

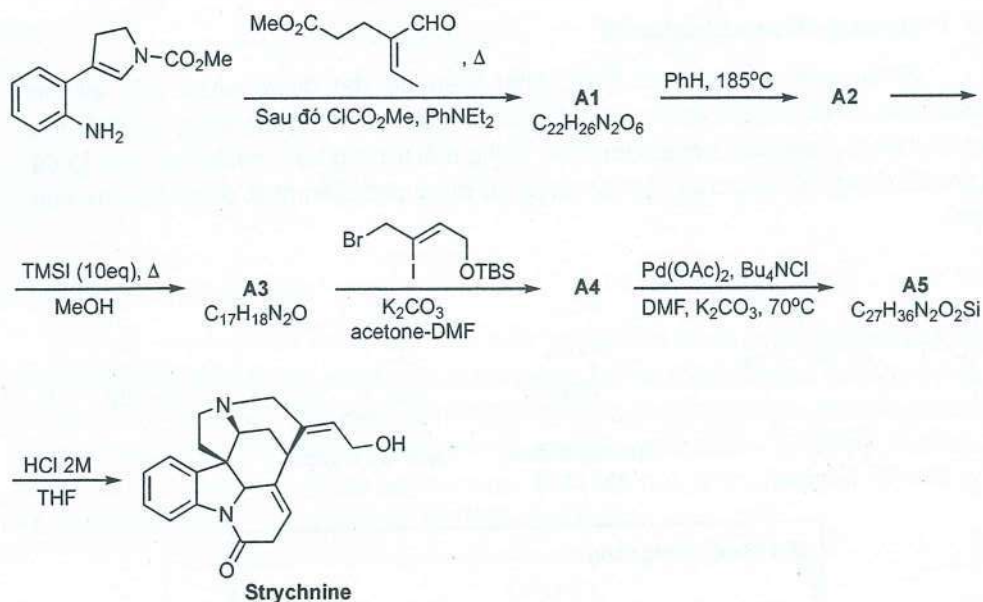


Phản ứng đóng vòng metathesis có cơ chế tương tự.

II. Luyện tập

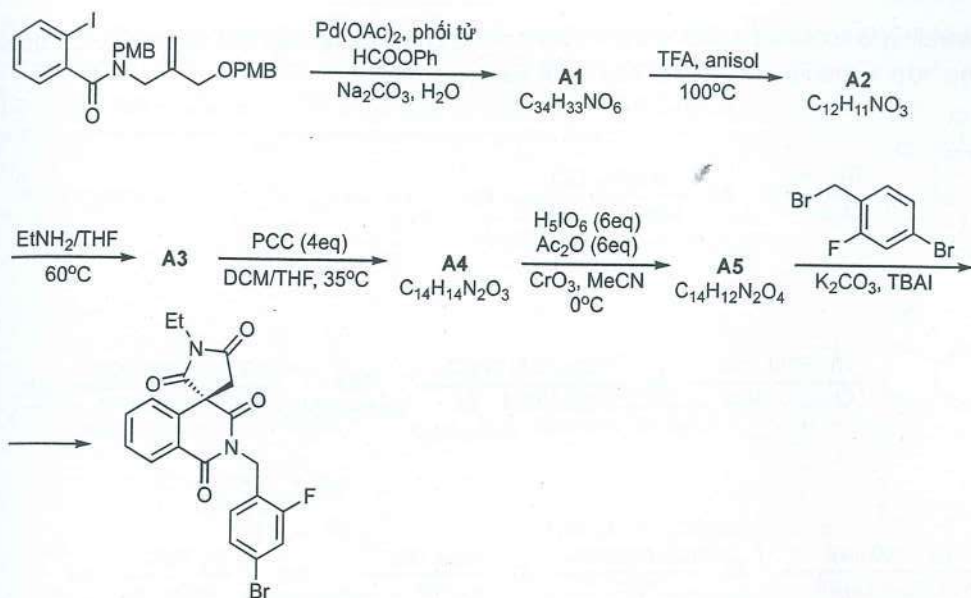
1. Strychnine

Strychnin là alkaloid của hạt mã tiền được ưu tiên tác dụng trên tủy sống theo cơ chế chọn lọc và đối kháng cạnh tranh với glycine trên receptor glycine ở tủy sống, giúp kích thích phản xạ tủy, tăng dẫn truyền thần kinh và dinh dưỡng, hoạt động cơ. Một phần sơ đồ tổng hợp strychnine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A5**.

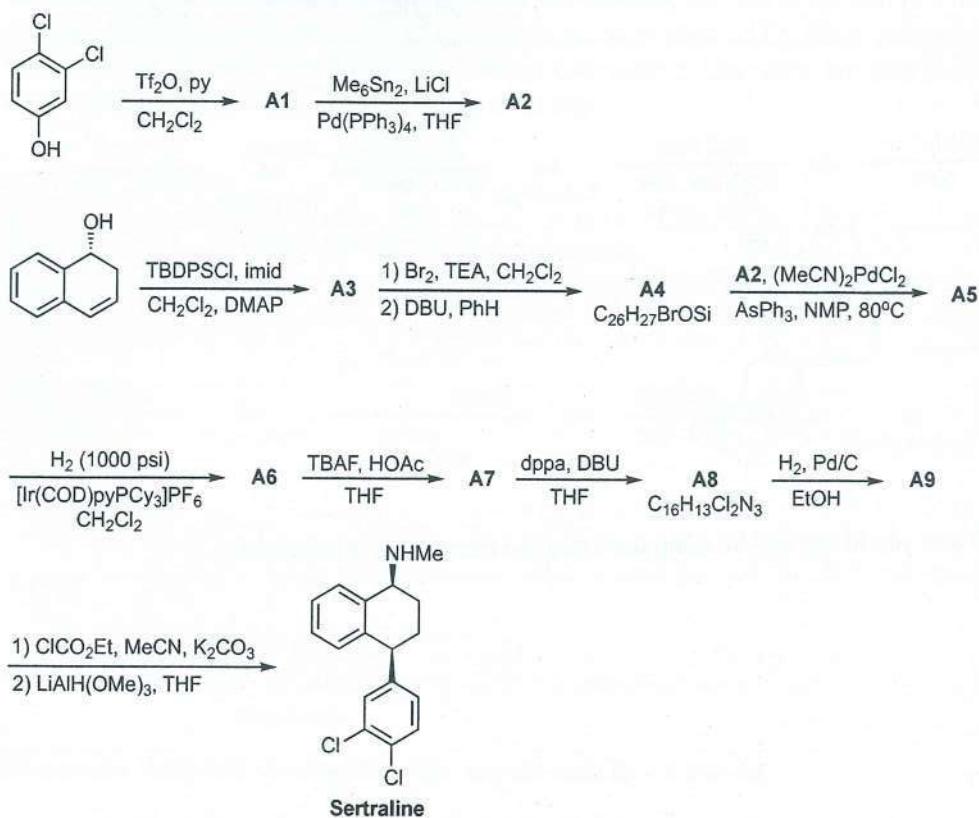
2. Chất chủ vận Minalrestat



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A5**.

3. Sertraline

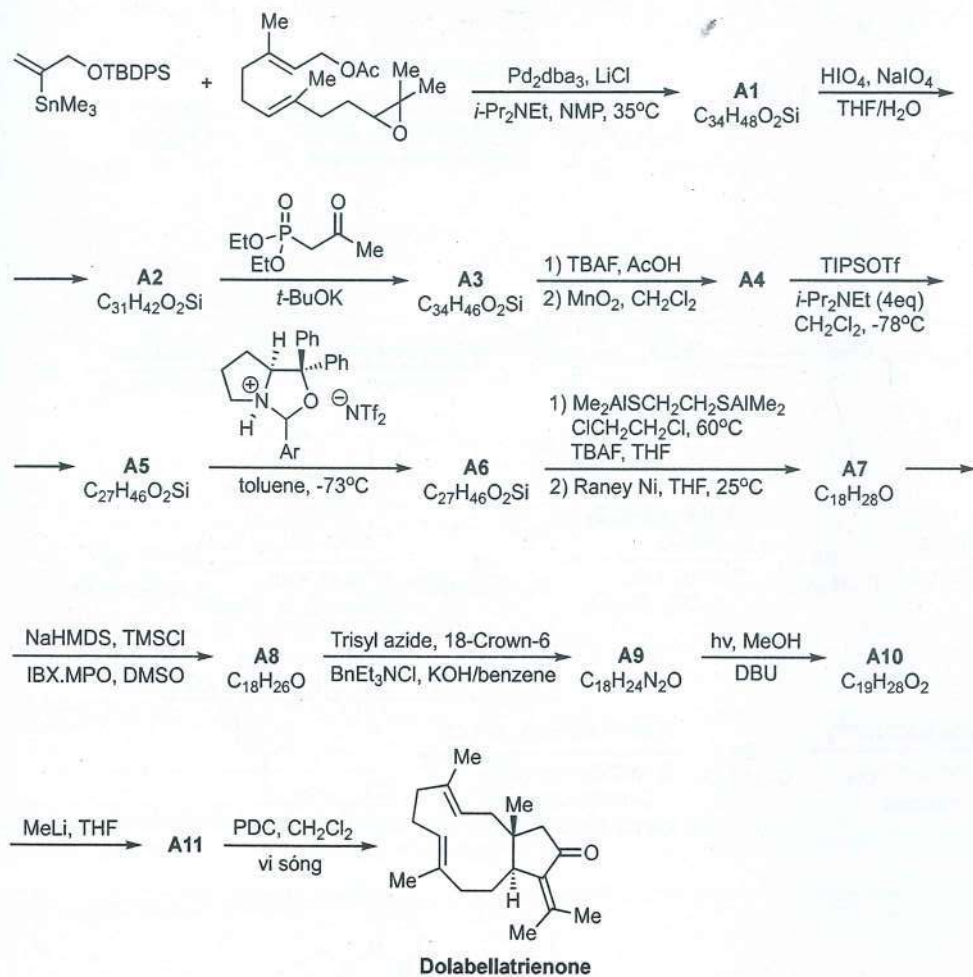
Sertraline là một thuốc chống trầm cảm ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin. Sơ đồ tổng hợp sertraline được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

4. Dolabellatrienone

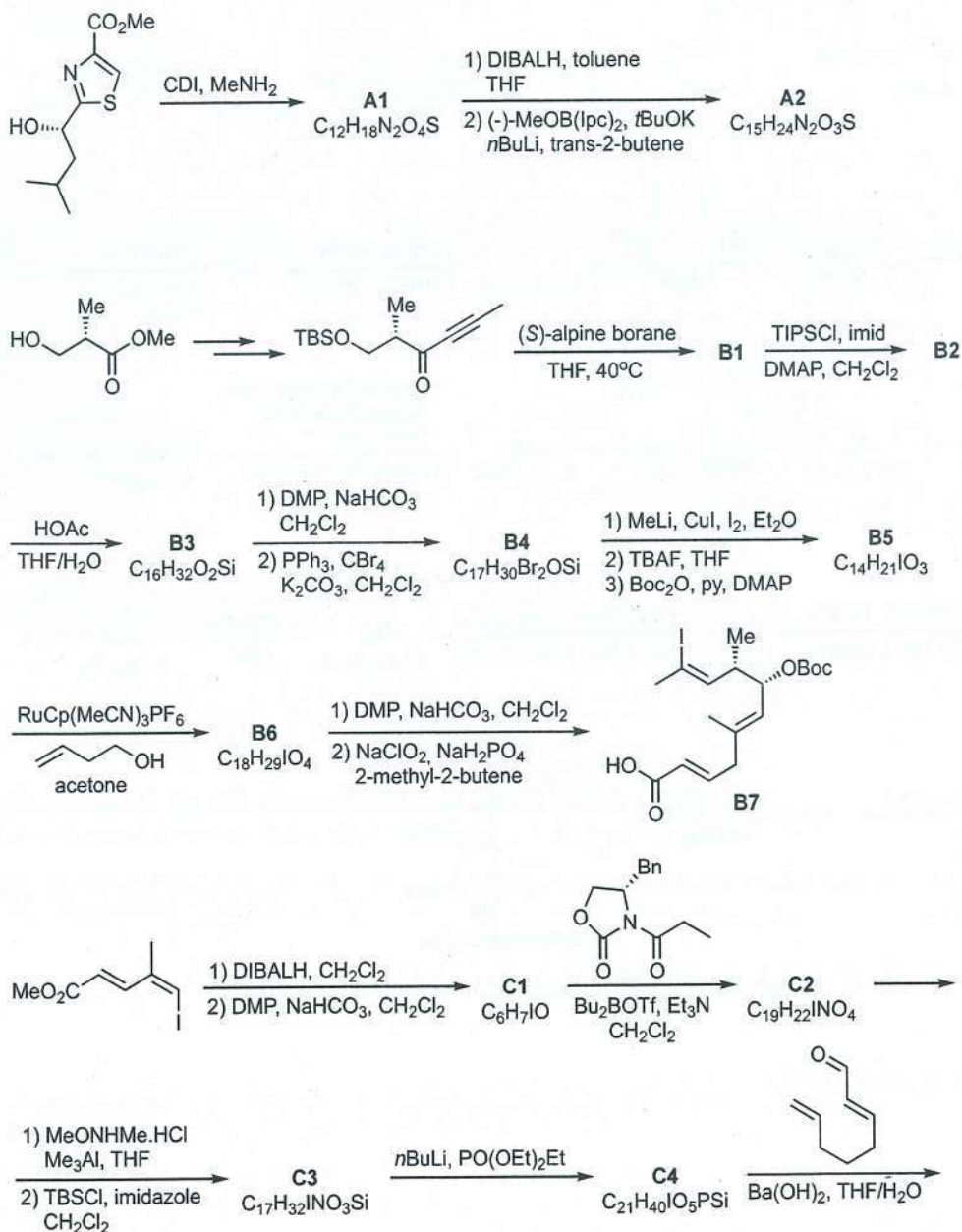
Dolabellatrienone đã được nghiên cứu vì các hoạt tính sinh học của nó, bao gồm khả năng chống viêm và chống oxy hóa, và nó có thể có ứng dụng trong các lĩnh vực y học hoặc dược phẩm. Sơ đồ tổng hợp dolabellatrienone được trình bày dưới đây:

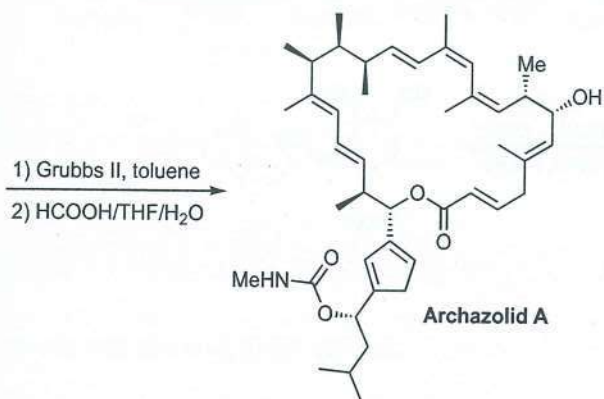
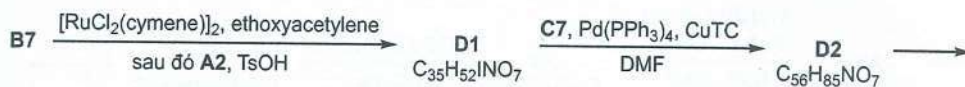
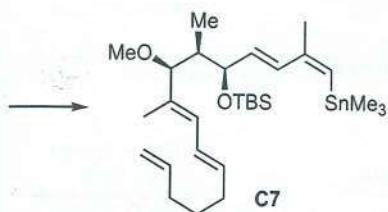
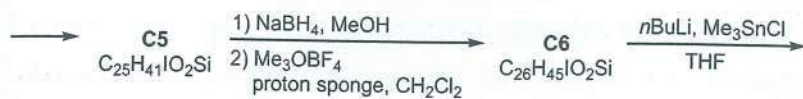


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A11**.

5. Archazolide A

Archazolide A là một hợp chất sản phẩm tự nhiên thuộc nhóm lactone vòng lớn. Ban đầu, nó được phân lập từ các vi sinh vật biển, cụ thể là một loại xạ khuẩn biển. Sơ đồ tổng hợp archazolide A được trình bày dưới đây:



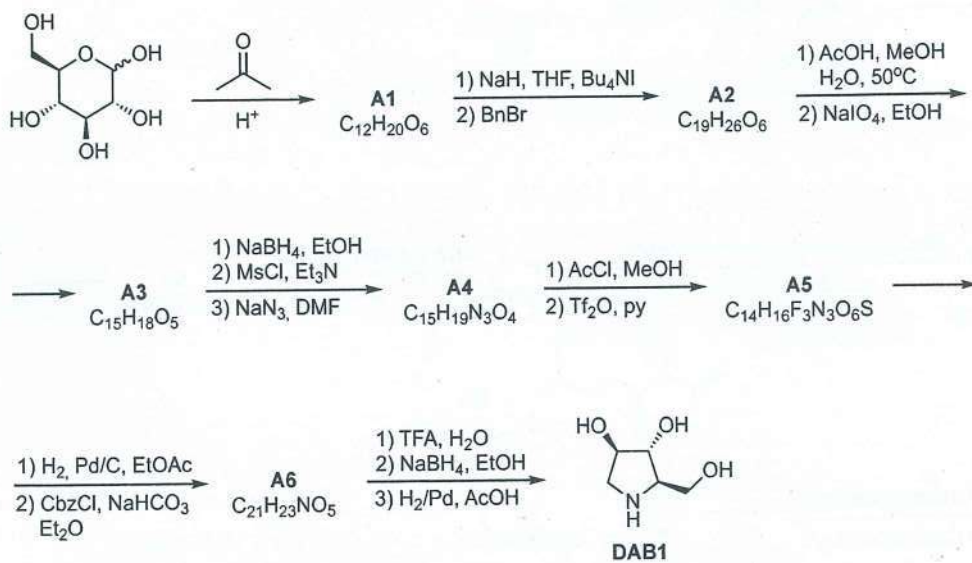


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến D2.

100 CHUỖI TỔNG HỢP TOÀN PHẦN

1. DAB1

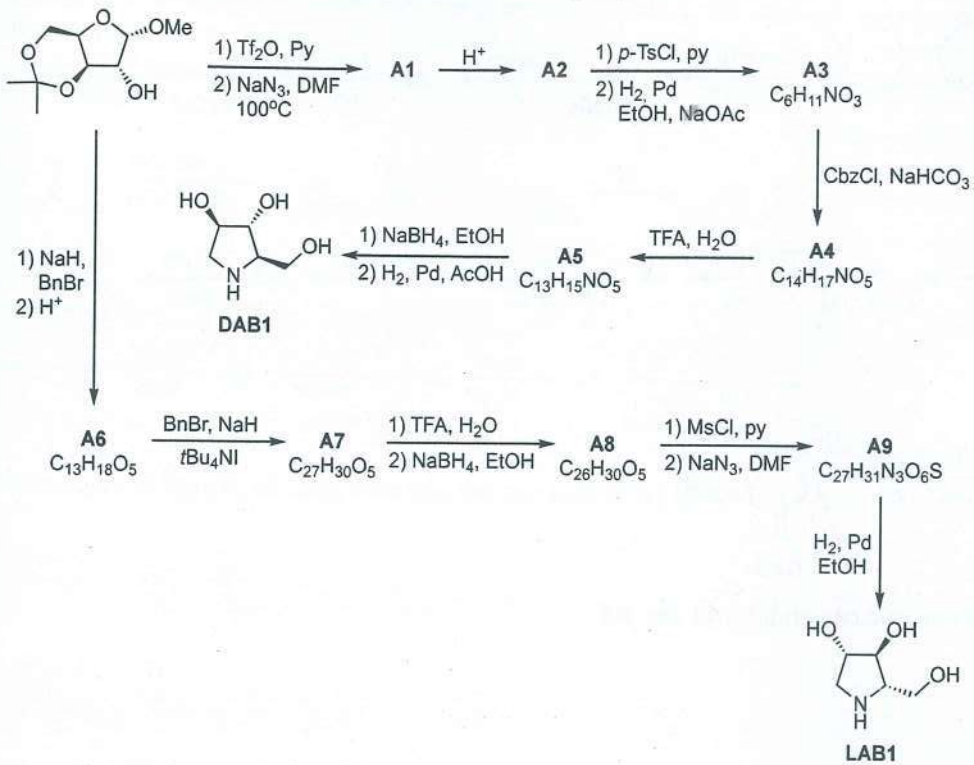
DAB1 là chất ức chế glucosidase mạnh, được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Vẽ cấu trúc các chất từ **A1** đến **A6**.

2. LAB1

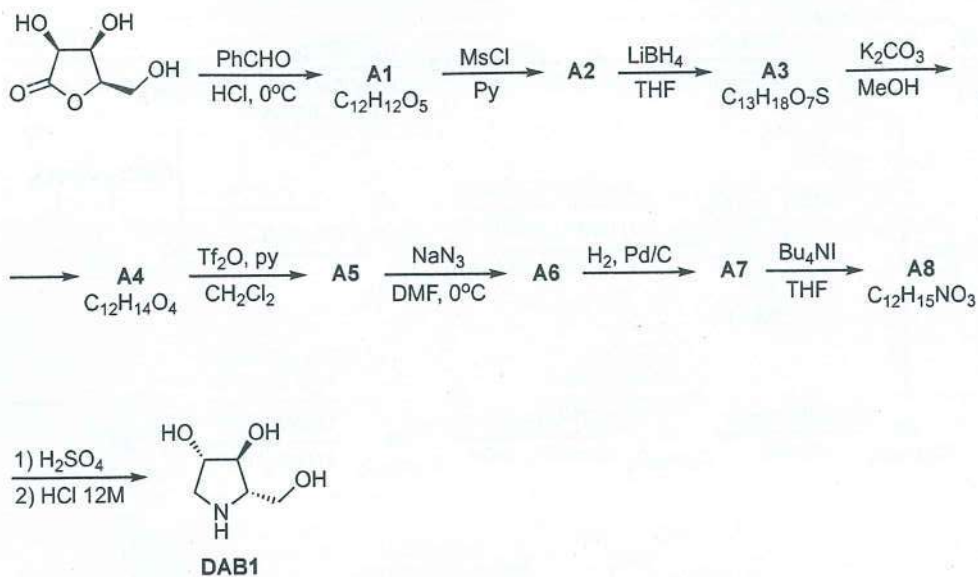
LAB1 là chất ức chế glucosidase mạnh, được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Vẽ cấu trúc các chất từ **A1** đến **A9**.

3. DAB1

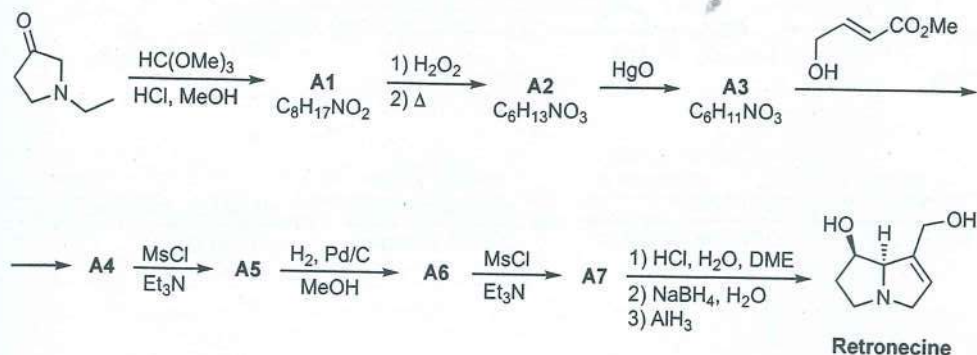
DAB1 là chất ức chế glucosidase mạnh, được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Vẽ cấu trúc các chất từ **A1** đến **A8**.

4. Retronecine

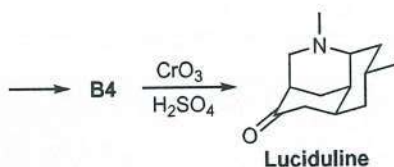
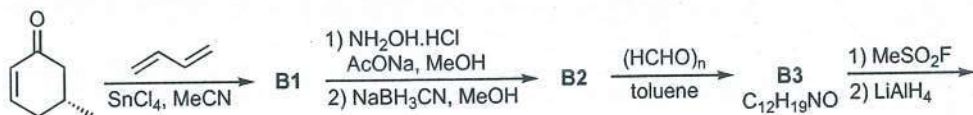
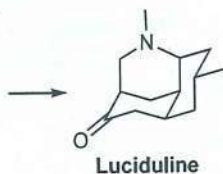
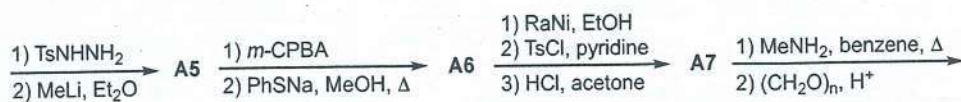
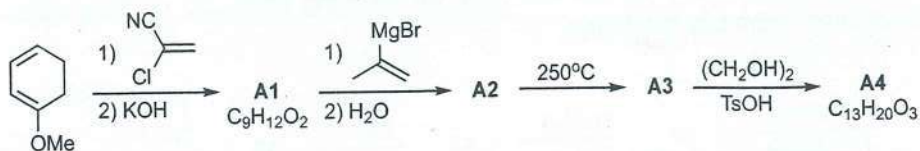
Retronecine là một loại alkaloid tự nhiên thuộc nhóm hợp chất được gọi là alkaloid pyrrolizidine (PA). Nó được tìm thấy trong một số loại thực vật, đặc biệt là các loại thực vật thuộc chi Senecio và các loại thực vật họ hàng khác. Sơ đồ tổng hợp retronecine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A7**.

5. Luciduline

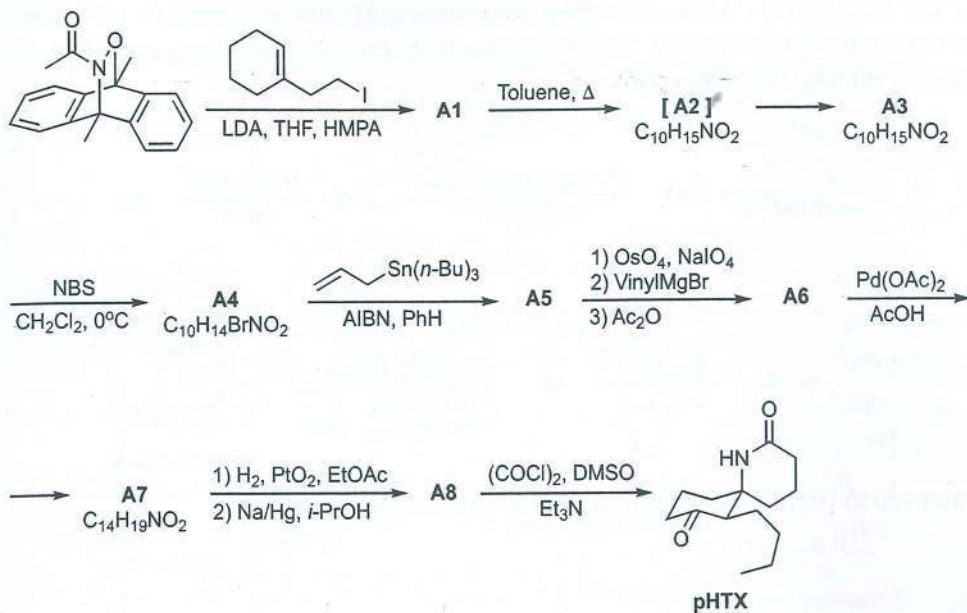
Luciduline là một loại alkaloid, cụ thể là alkaloid pyrrolizidine (PA), được tìm thấy trong một số loại thực vật. Luciduline được tổng hợp theo hai sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **B4**.

6. pHTX

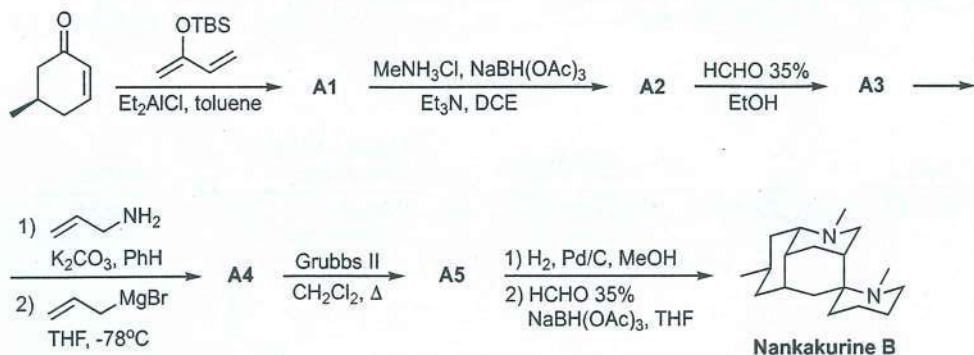
pHTX được Keck tổng hợp vào năm 1982 theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A8**.

7. Nankakurine B

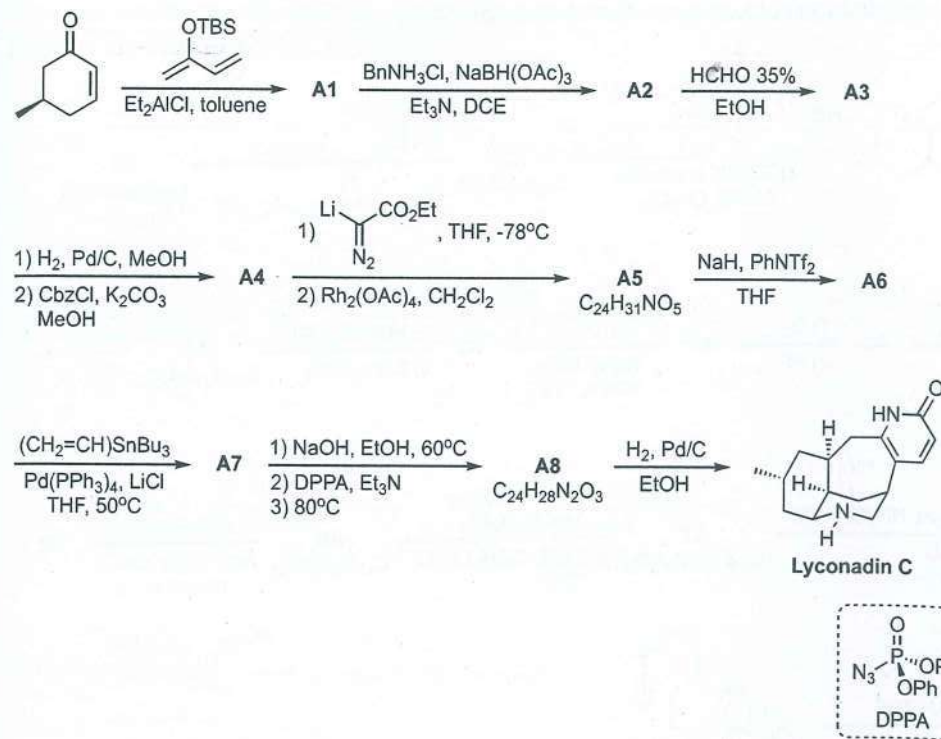
Nankakurine B có thể có tác dụng chống lại sự phát triển của tế bào ung thư, cũng như tác dụng chống vi khuẩn và chống viêm. Những đặc tính này khiến nó trở thành một hợp chất tiềm năng trong nghiên cứu dược phẩm. Sơ đồ tổng hợp nankakurine B được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A5**.

8. Lyconadin C

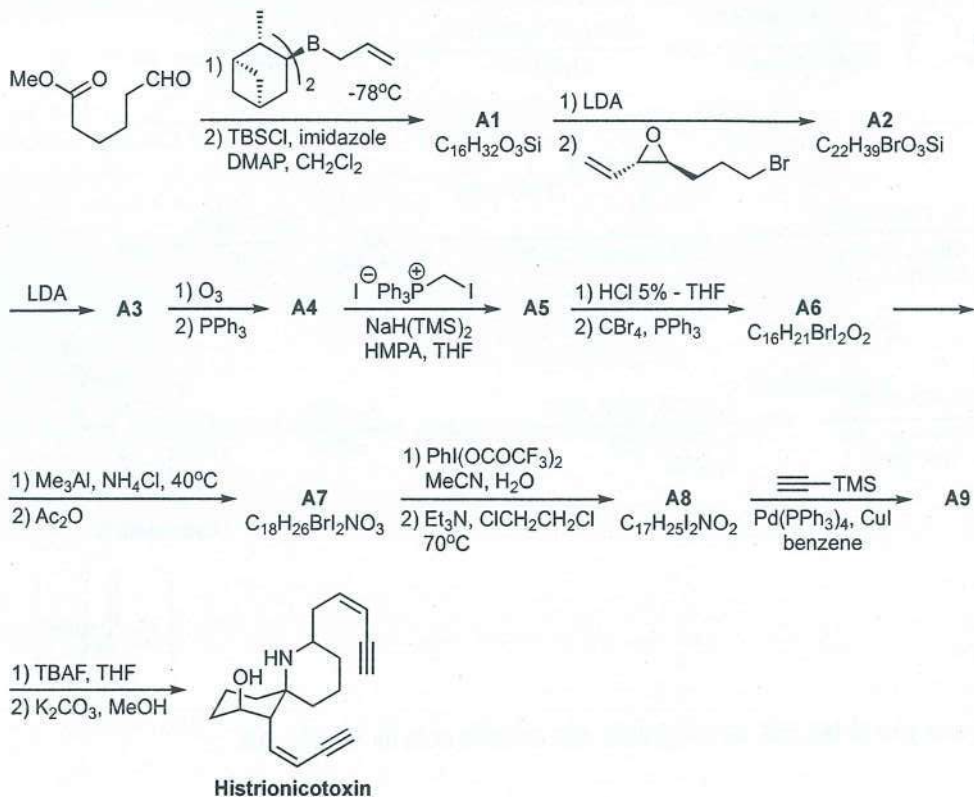
Lyconadine C là alkaloid được phân lập vào năm 2011 từ *Lycopodium complanatum*, sơ đồ tổng hợp nó được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A8**.

9. Histrionicotoxin

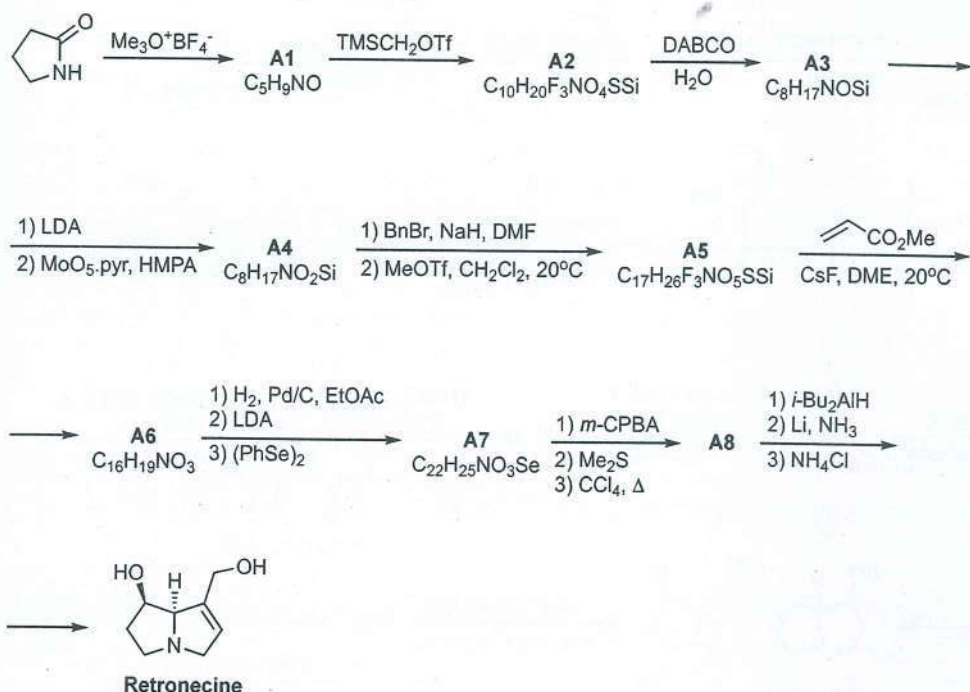
Histrionicotoxin là một loại độc tố liên quan được tìm thấy trong da của ếch độc thuộc họ Dendrobatidae, đặc biệt là *Oophaga histrionica* có nguồn gốc từ Colombia. Sơ đồ tổng hợp Histrionicotoxin được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

10. Retronecine

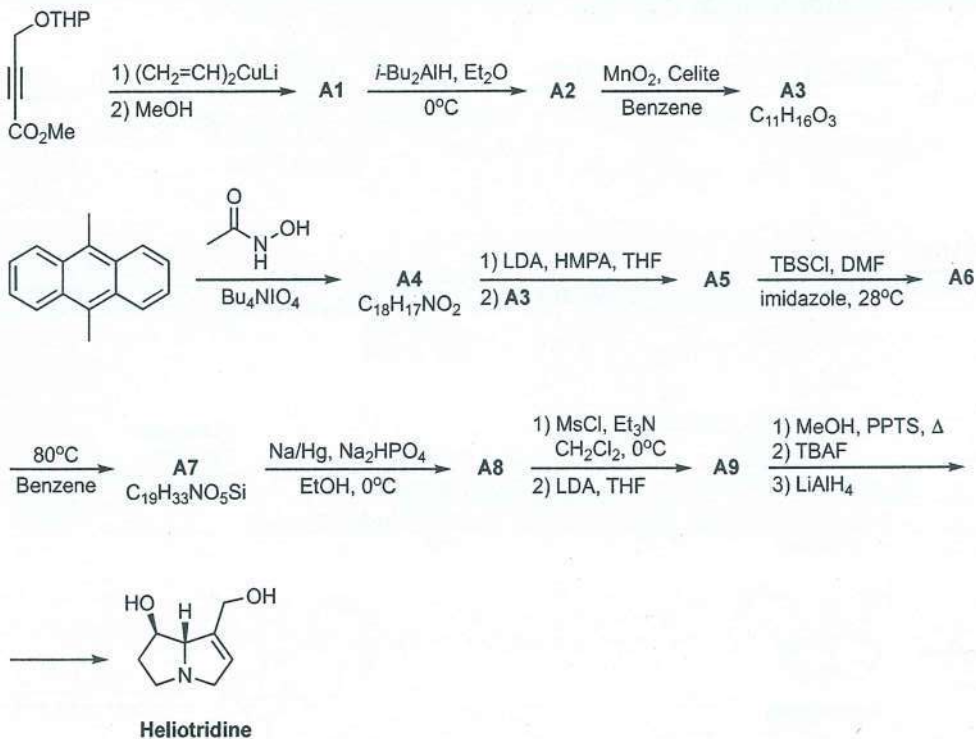
Retronecine là một loại alkaloid tự nhiên thuộc nhóm hợp chất được gọi là alkaloid pyrrolizidine (PA). Nó được tìm thấy trong một số loại thực vật, đặc biệt là các loại thực vật thuộc chi Senecio và các loại thực vật họ hàng khác. Sơ đồ tổng hợp retronecine được trình bày dưới đây:



Xét đến yếu tố lập thể, vẽ cấu trúc **A1** đến **A8**.

11. Heliotridine

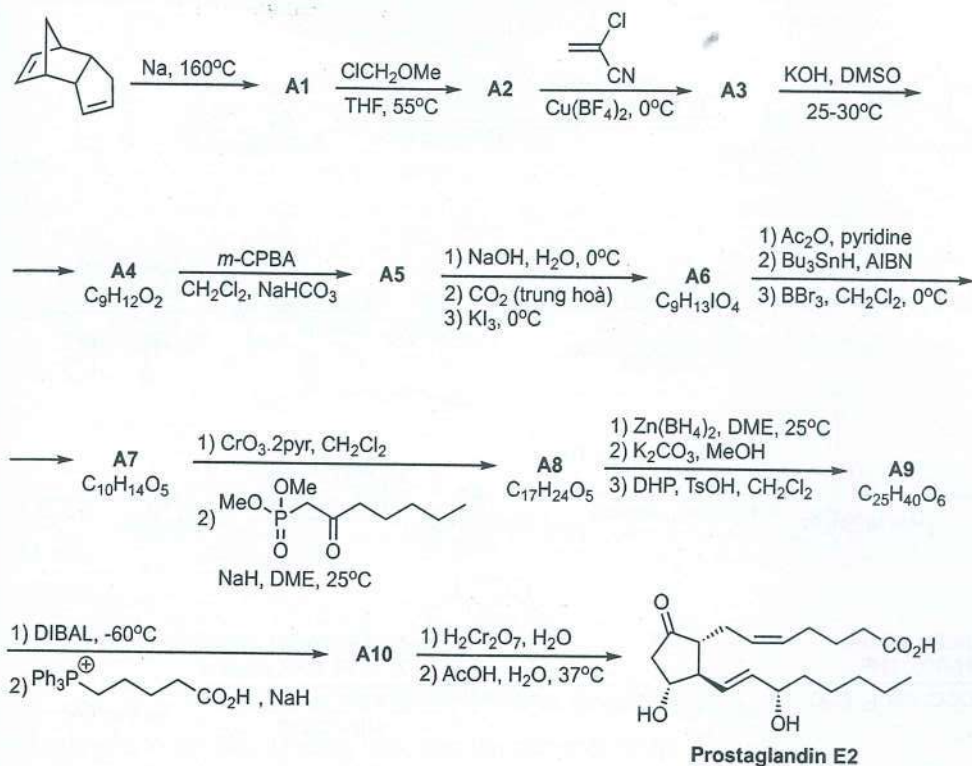
Heliotridine là một trong những alkaloid có khả năng gây nhiễm độc mạnh mẽ, và do đó, nó không được sử dụng trong dược phẩm mà thay vào đó, được nghiên cứu nhiều hơn trong lĩnh vực độc tính học. Sơ đồ tổng hợp heliotridine được trình bày dưới đây:



Xét đến yếu tố lập thể, vẽ cấu trúc A1 đến A9.

12. Prostaglandin E2

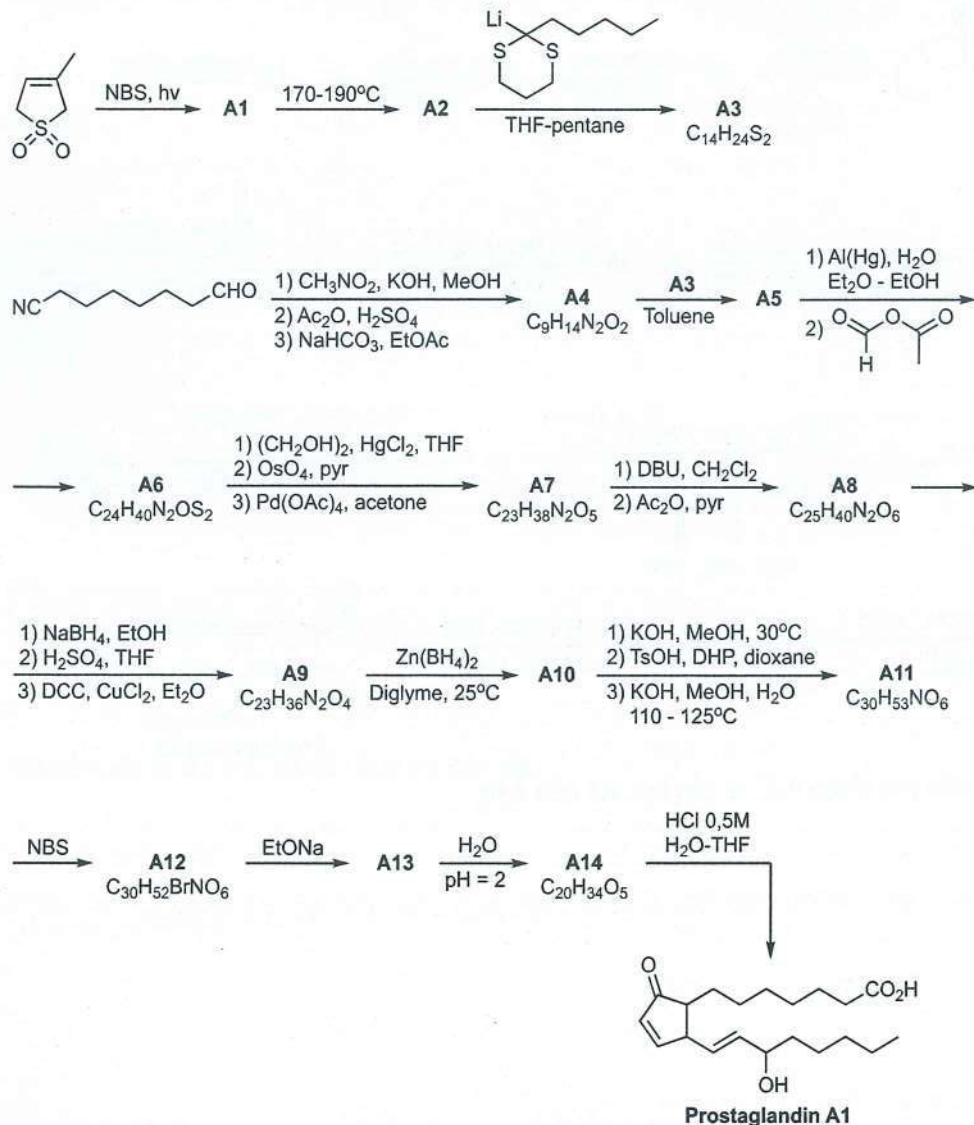
Prostaglandin E2 có thể sử dụng trong trường hợp chảy máu sau khi sinh, chấm dứt thai kỳ, và dùng cho trẻ sơ sinh để giữ cho ống động mạch mở. Sơ đồ tổng hợp prostaglandin E2 được trình bày dưới đây:



Xét đến yếu tố lập thể, vẽ cấu trúc A1 đến A10.

13. Prostaglandin A1

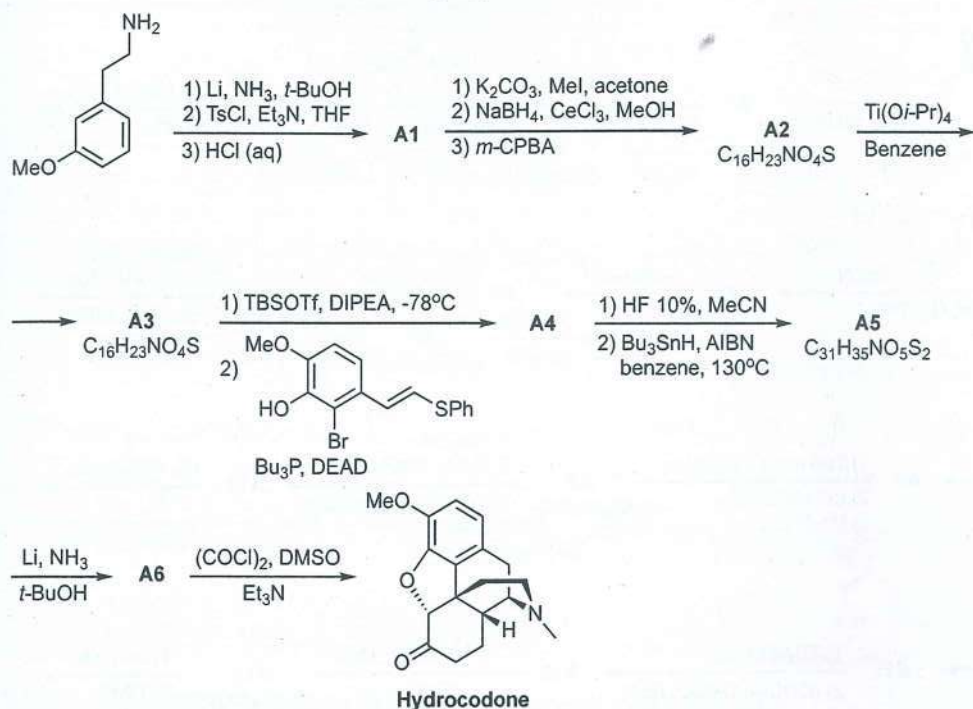
PGA1 là một trong các dạng của prostaglandin, có chức năng chủ yếu liên quan đến các phản ứng viêm và các quá trình sinh lý khác trong cơ thể. Sơ đồ tổng hợp prostaglandin A1 được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A14.

14. Hydrocodone

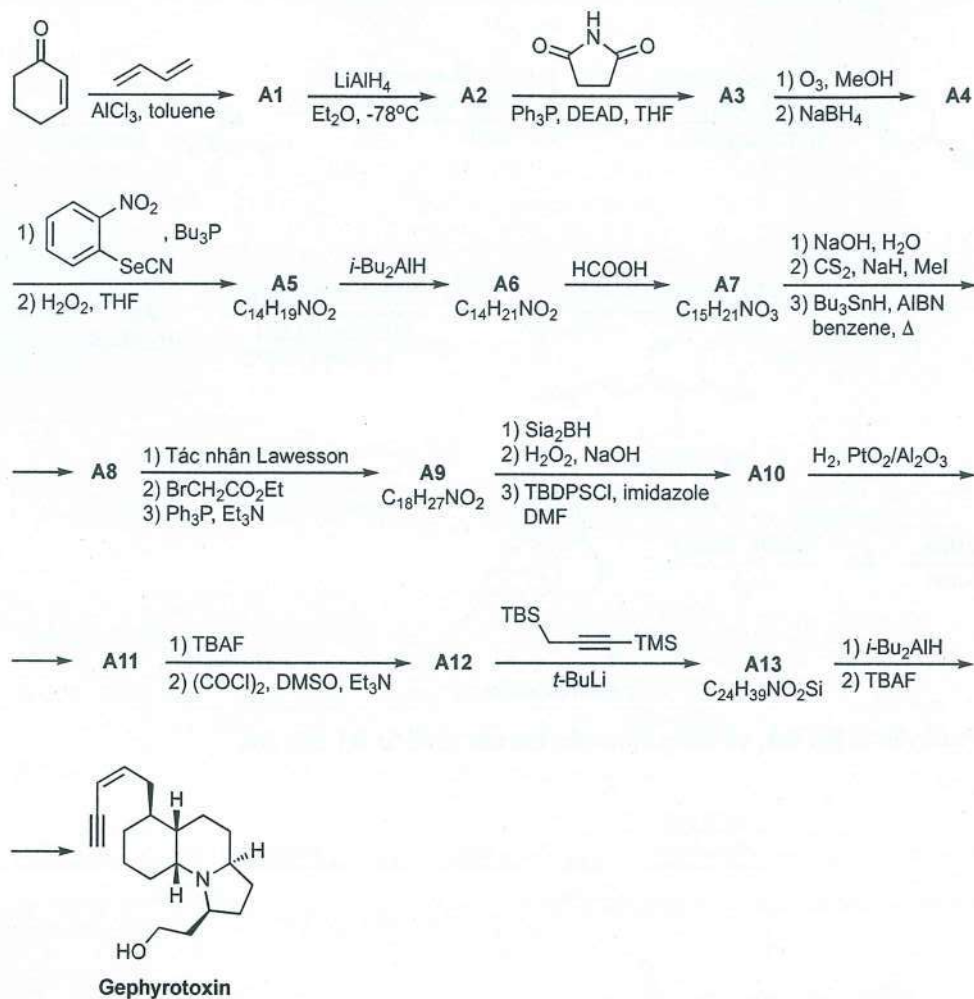
Hydrocodone, còn được gọi là dihydrocodeinone, là một loại thuốc phiện bán tổng hợp được sử dụng để điều trị đau và như một thuốc giảm ho. Thuốc được dùng qua đường uống. Hydrocodone được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A6**.

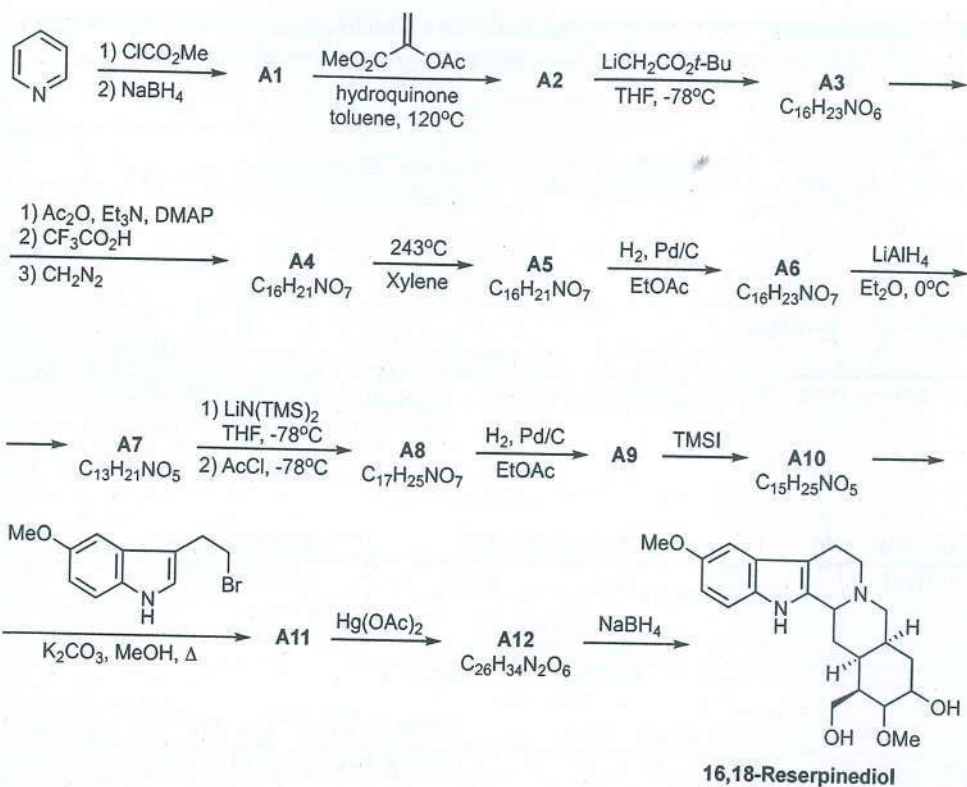
15. Gephyrotoxin

Gephyrotoxin lần đầu tiên được phân lập từ da ếch, *Dendrobates histrionicus*. Hợp chất này đã tìm thấy một loạt các tác động thần kinh thú vị. Gephyrotoxin được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A13.

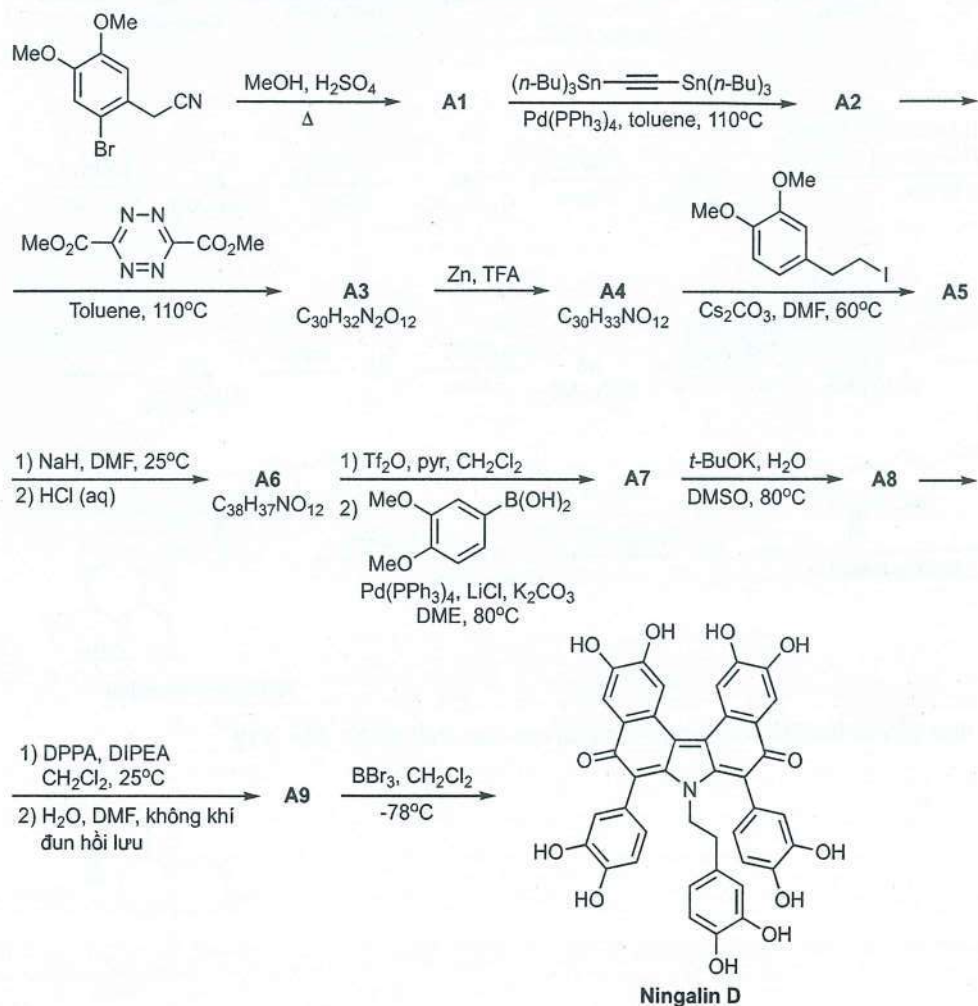
16. 16,18-Reserpinediol



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A12**.

17. Ningalin D

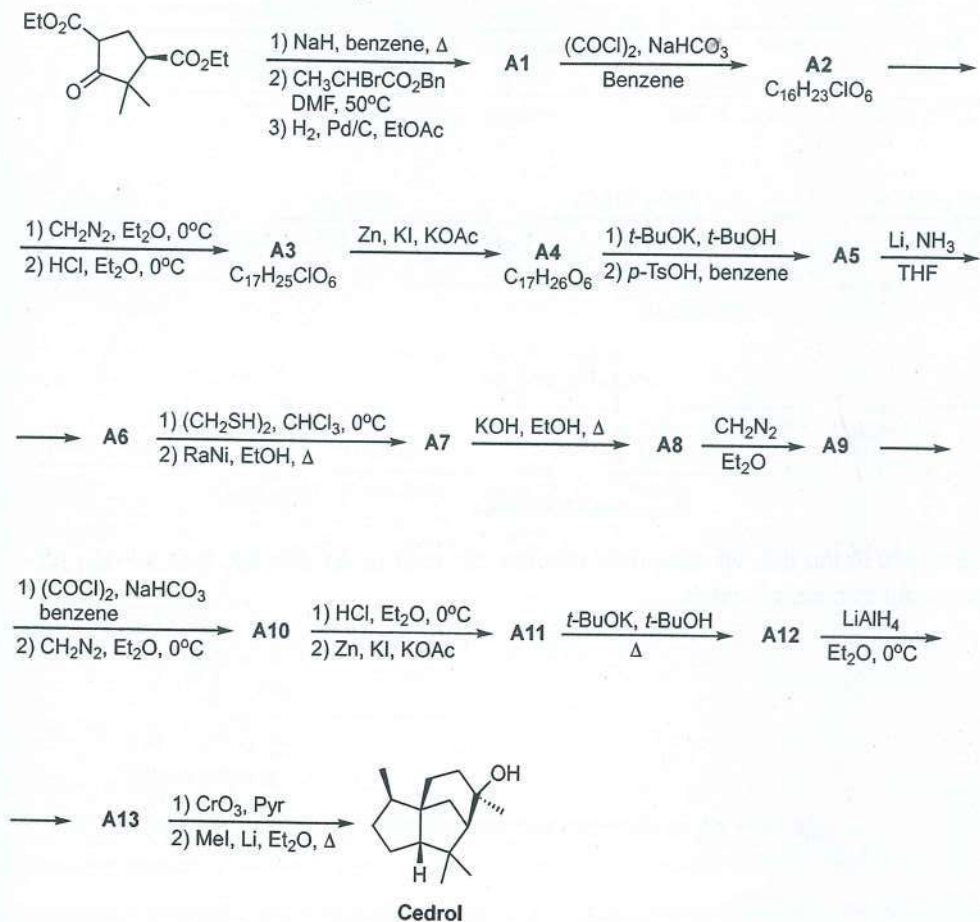
Hoạt động đảo ngược tình trạng kháng thuốc đa trị (MDR) và độc tế bào của ningalin D đã được nghiên cứu. Sơ đồ tổng hợp ningalin D được trình bày dưới đây.



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

18. Cedrol

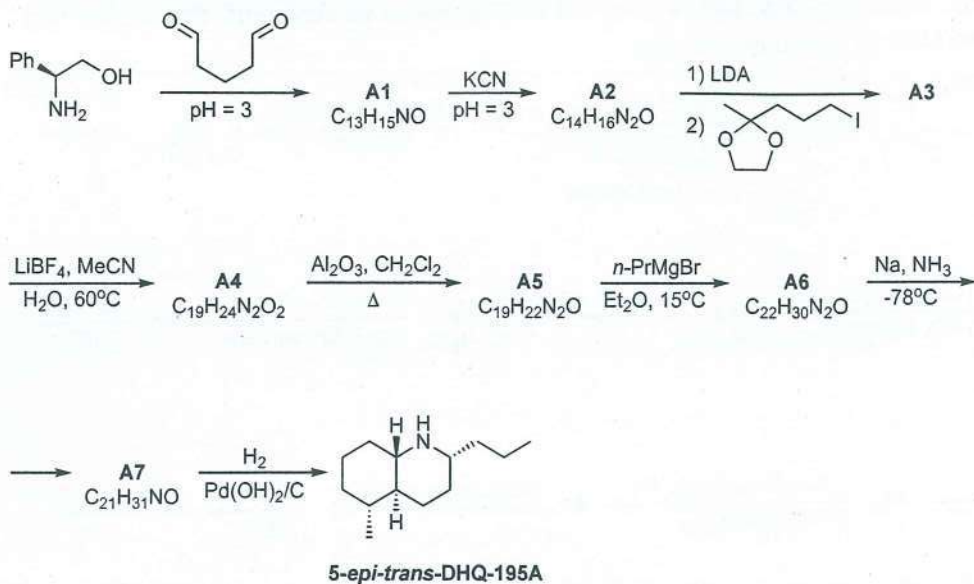
Cedrol là một loại sesquiterpene alcohol được tìm thấy trong tinh dầu của cây lá kim (dầu tuyết tùng), đặc biệt là trong các chi *Cupressus* và *Juniperus*. Sơ đồ tổng hợp cedrol được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A13**.

19. 5-*epi-trans*-DHQ-195A

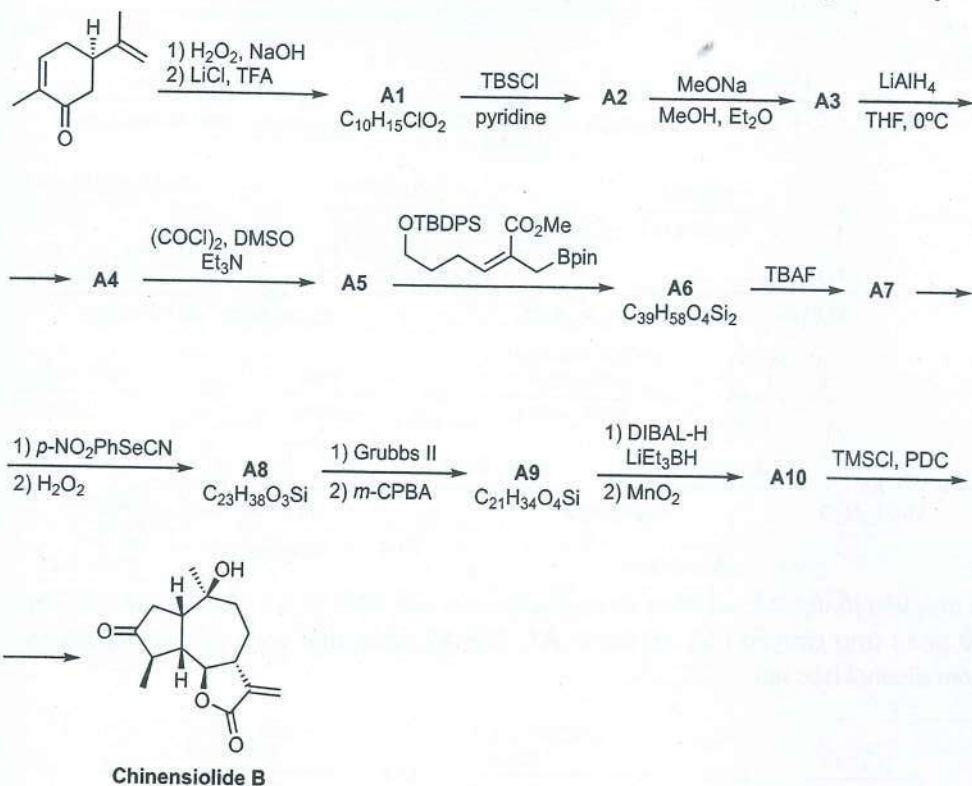
Sơ đồ tổng hợp 5-*epi-trans*-DHQ-195A được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A7**. Biết **A1** đến **A7** đều có cấu trúc vòng 5 cạnh.

20. Chinensiolid B

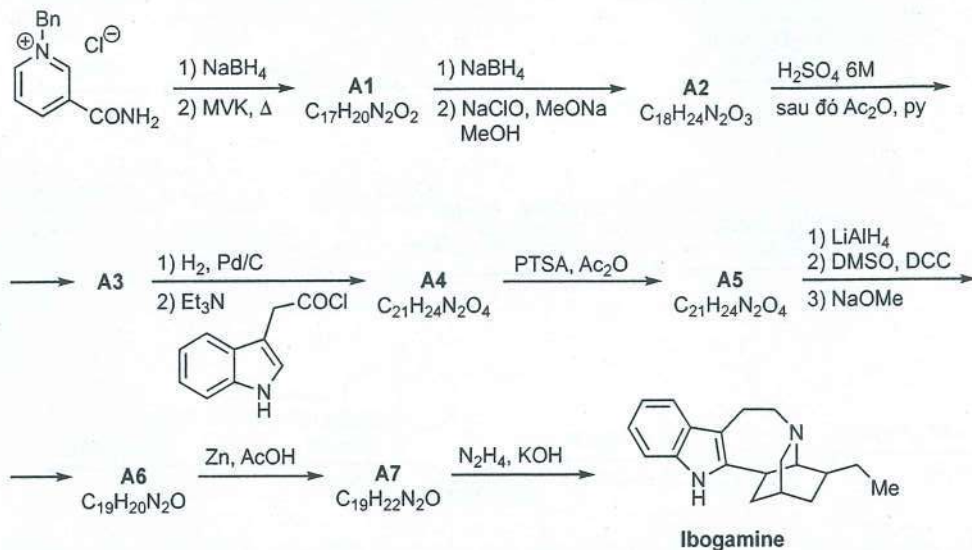
Chinensiolid B là đối tượng nghiên cứu trong nhiều lĩnh vực khoa học, bao gồm hóa học dược phẩm và sinh học, nhằm hiểu rõ hơn về cơ chế tác động và khả năng ứng dụng của nó trong y học. Sơ đồ tổng hợp chinensiolid B được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A6**.

21. Ibogamine

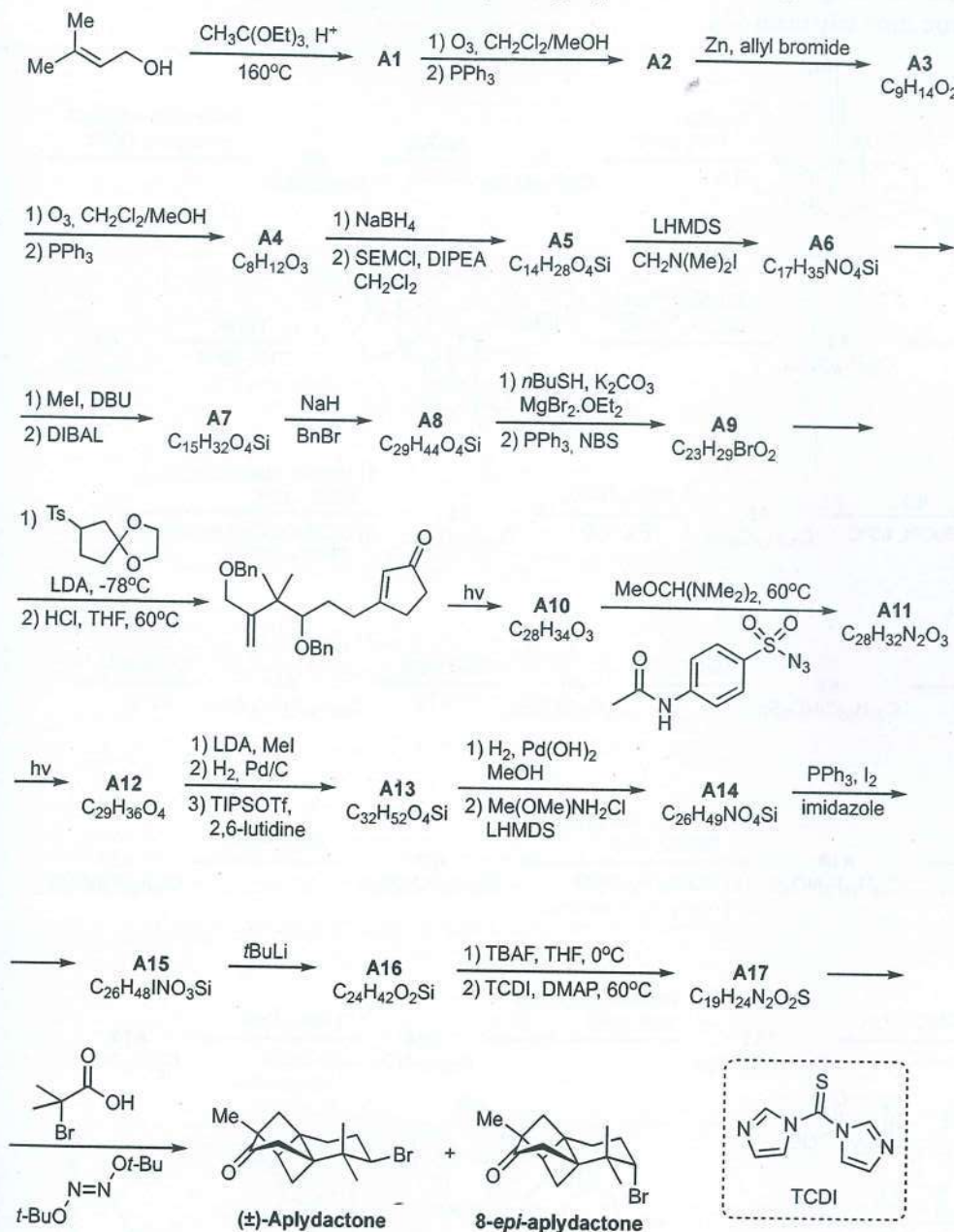
Ibogamine là một loại alkaloid chống co giật, chống nghiện, kích thích thần kinh trung ương được tìm thấy trong *Tabernanthe iboga* và *Crepe Jasmine*. Sơ đồ tổng hợp ibogamine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A7**. Đề xuất cơ chế phản ứng chuyển hoá **A6** thành **A7**. Biết **A2** chứa một vòng 5 cạnh và **A5** có nhóm alcohol bậc hai.

22. Aplydactone

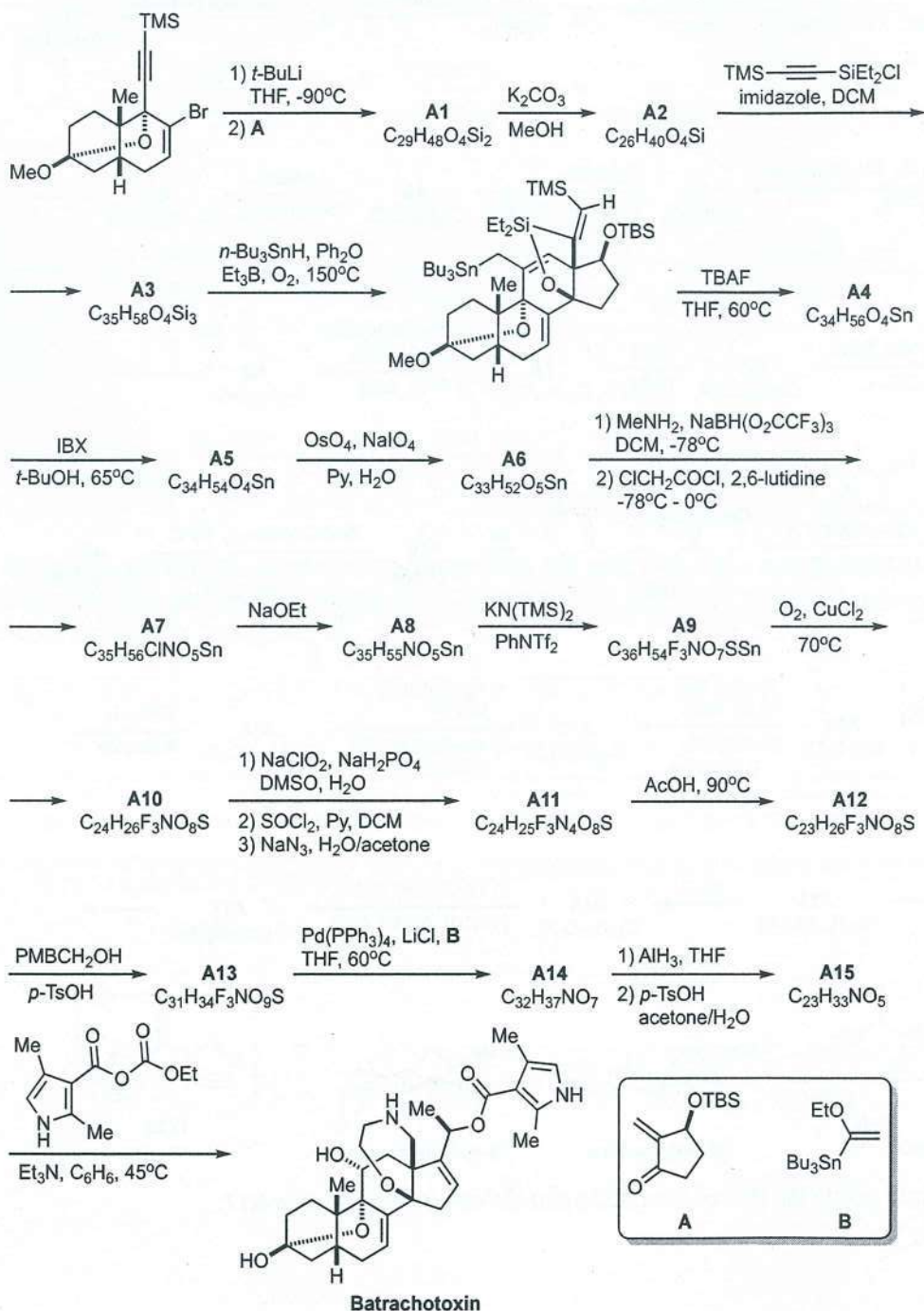
Aplydactone là một sesquiterpenoid bromine hóa hiếm gặp được phân lập từ loài thỏ biển *Aplysia dactylomela*. Aplydactone được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A17**.

23. Batrachotoxin

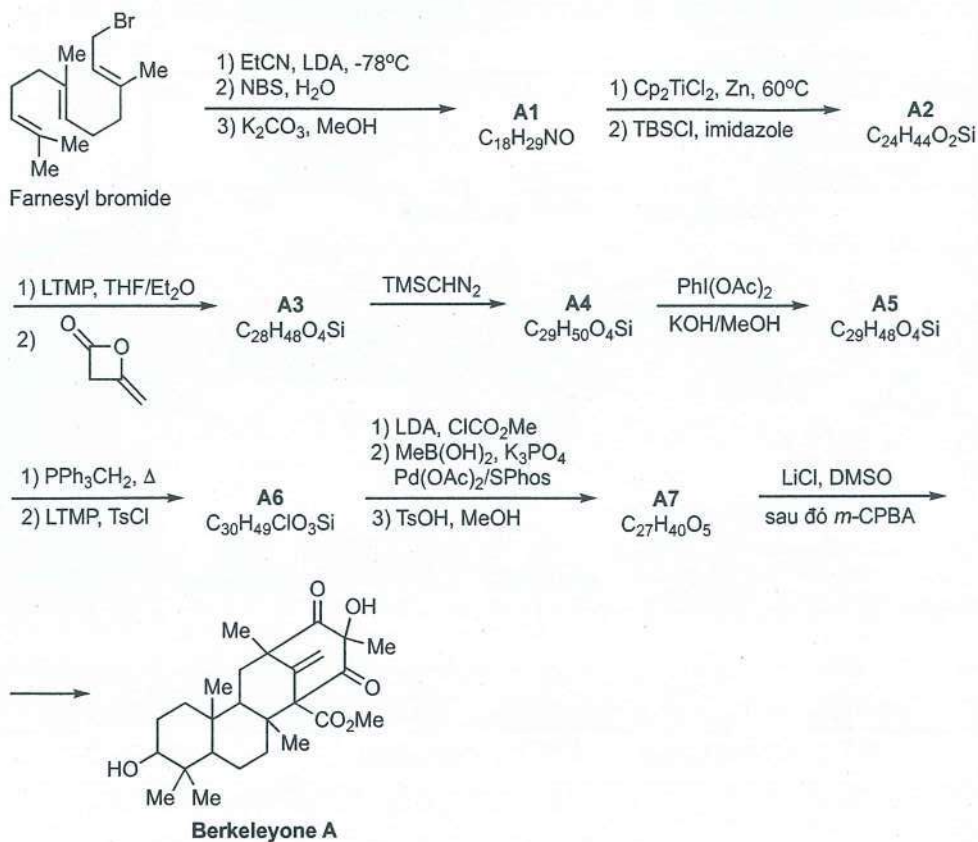
Batrachotoxin (BTX) là một loại thuốc chống dị ứng steroid và độc thần kinh cực kỳ mạnh có trong một số loài bọ cánh cứng, chim và ếch. Sơ đồ tổng hợp batrachotoxin được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A15.

24. Berkeleyone A

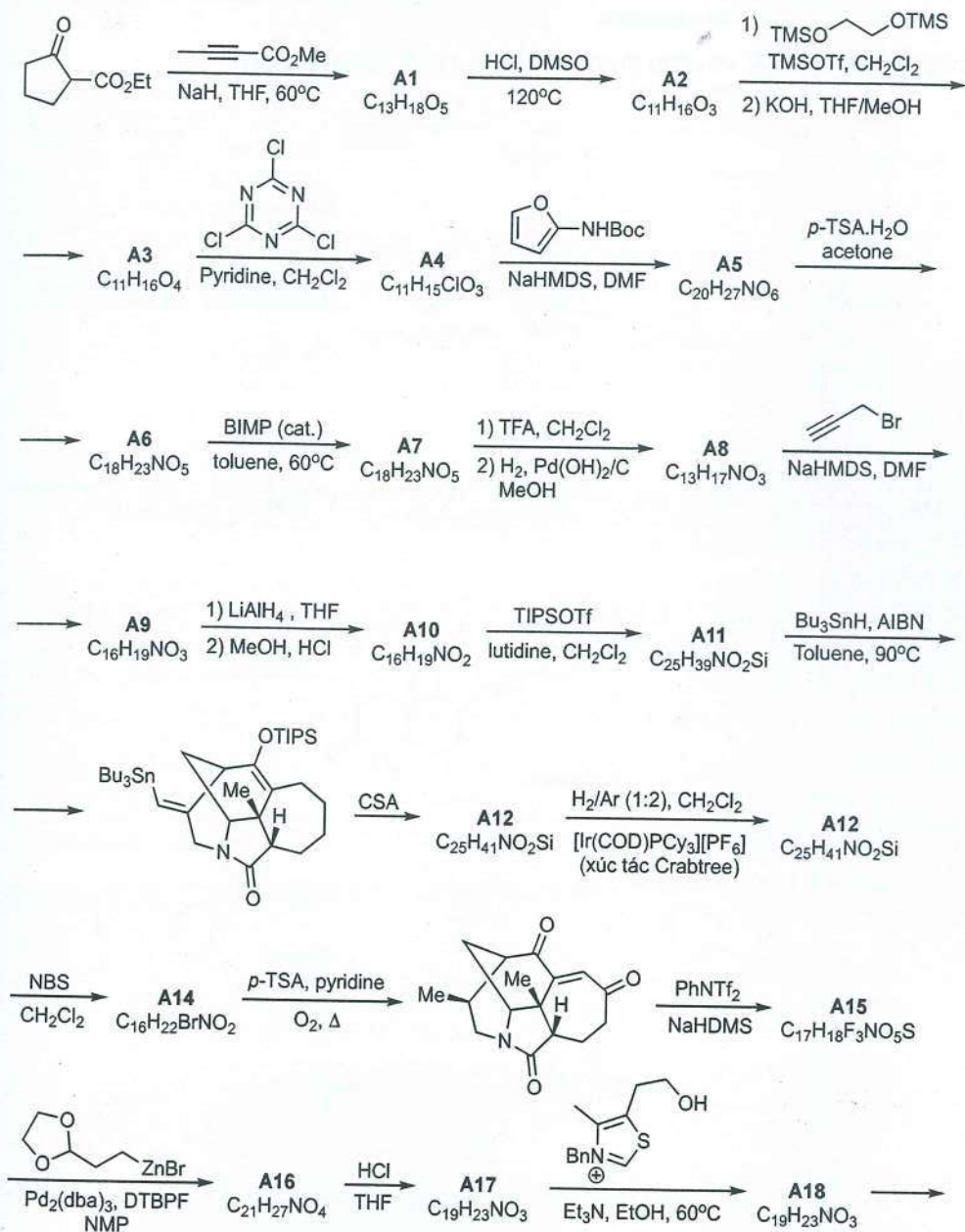
Berkeleyone A được tổng hợp từ farnesyl bromide theo sơ đồ sau:

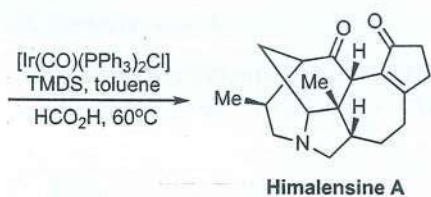


Vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A7**.

25. Himalensine A

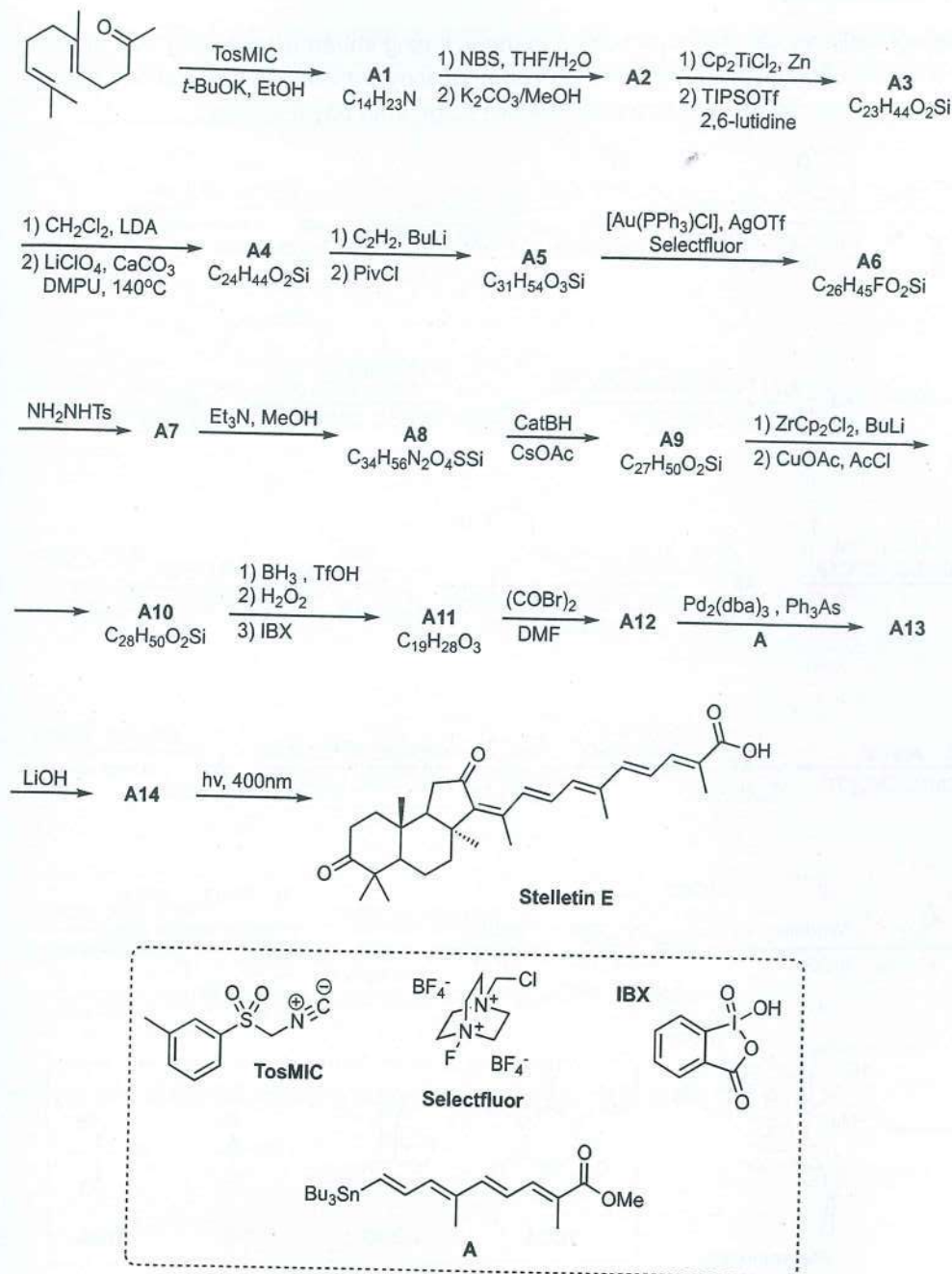
Himalensine A, một thành viên duy nhất của phân họ calyciphylline loại A, được phân lập từ *daphniphyllum Himalense* của Nepal vào năm 2016. Sơ đồ tổng hợp himalensine A được trình bày dưới đây:





Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A18**.

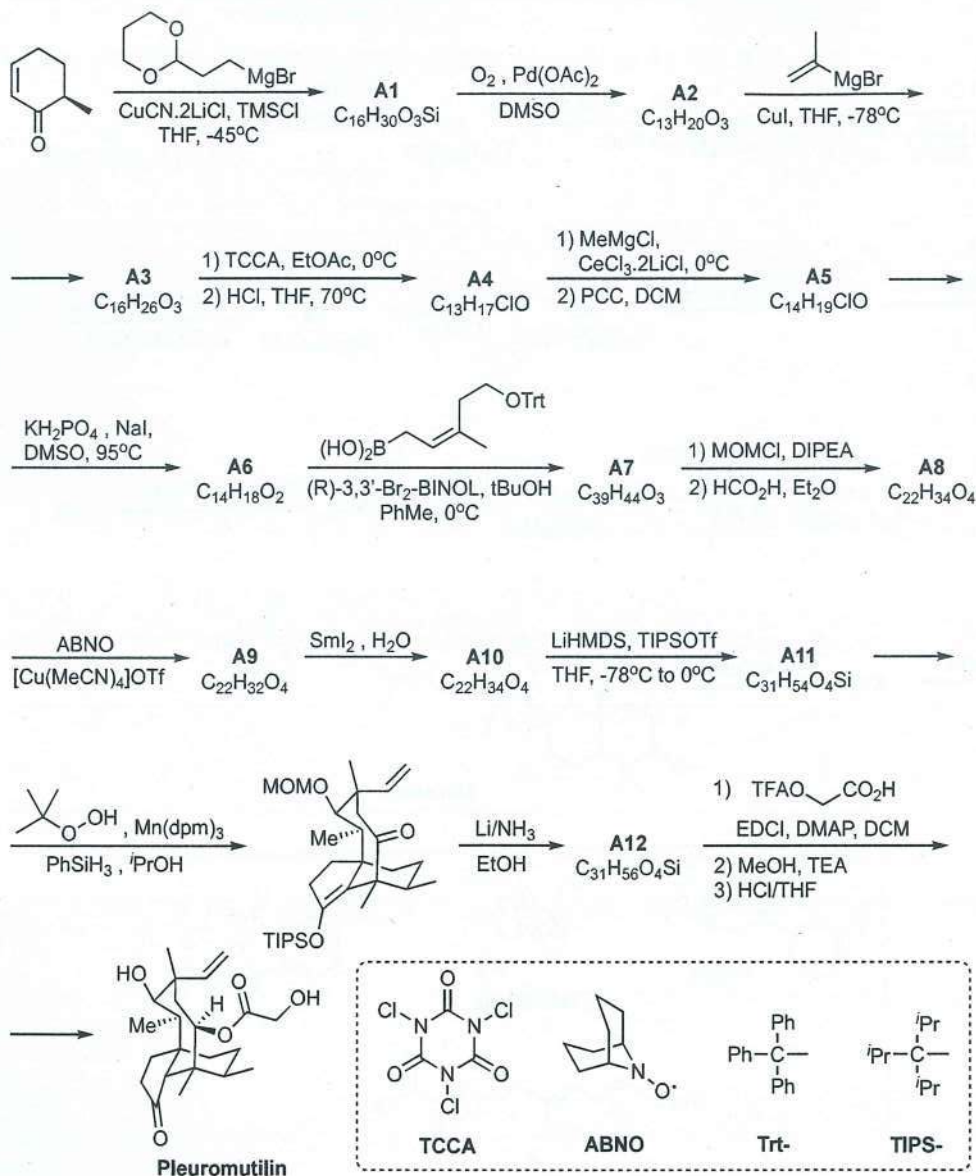
26. Stelletin E



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A14**.

27. Pleuromutilin

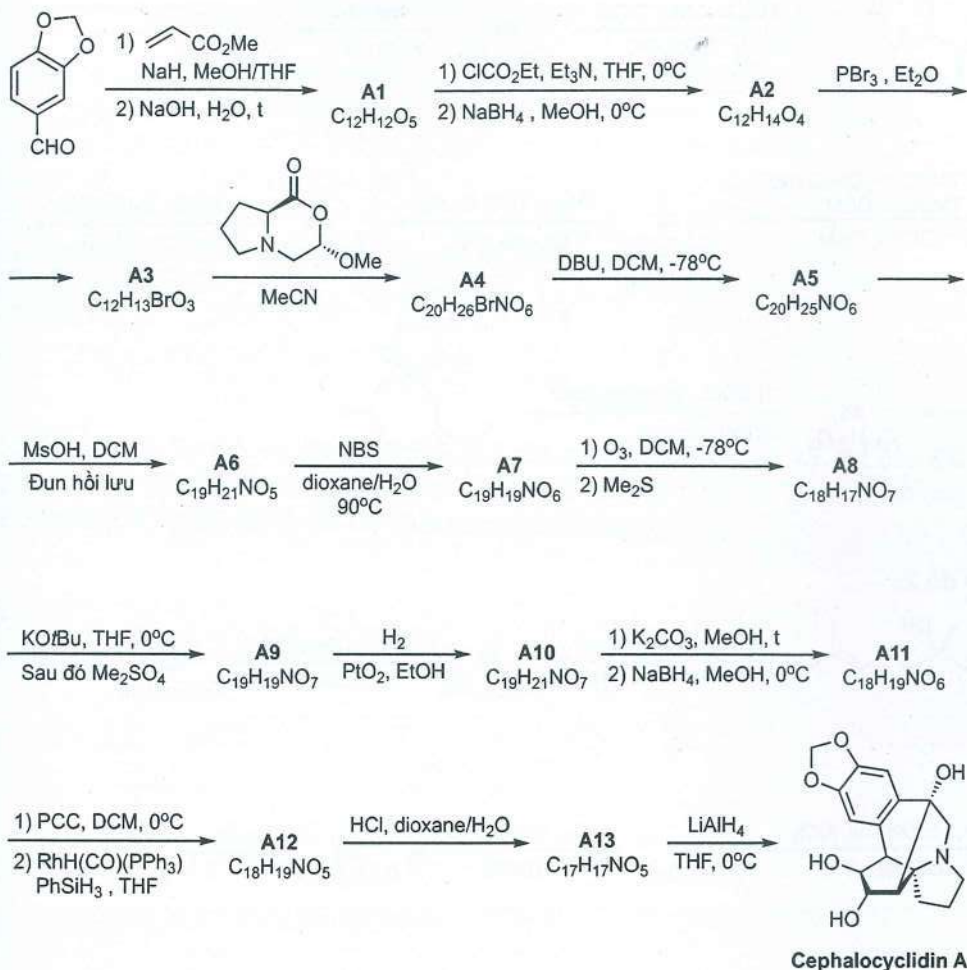
Pleuromutilin và các dẫn xuất của nó là thuốc kháng khuẩn ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn bằng cách liên kết với thành phần peptidyl transferase của tiểu đơn vị 50S của ribosome. Sơ đồ tổng hợp pleuromutilin được trình bày dưới đây:



Bổ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A12**.

28. Cephalocyclidin A

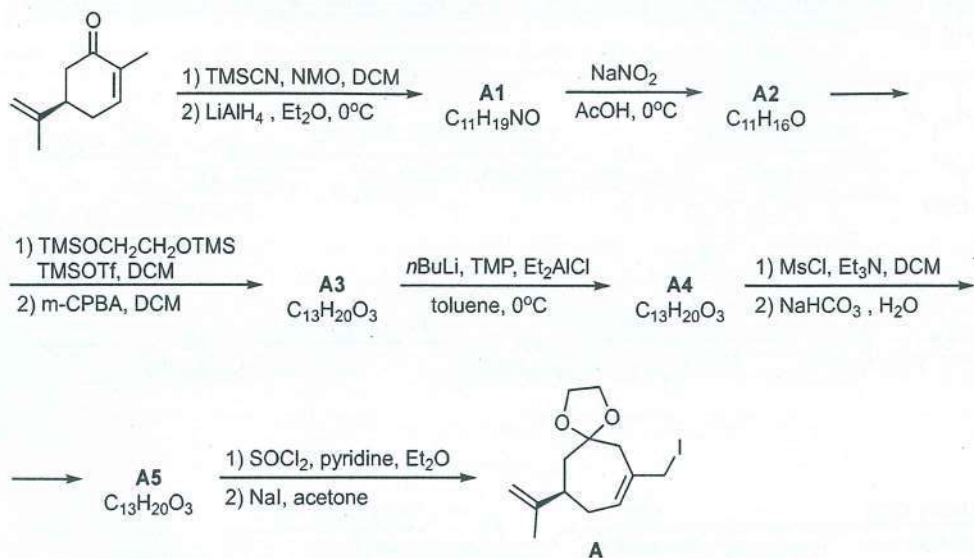
Cephalocyclidin A là một ancaloit pentacyclic và có thể được phân lập từ *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana*. Sơ đồ tổng hợp cephalocyclidin A được trình bày dưới đây:



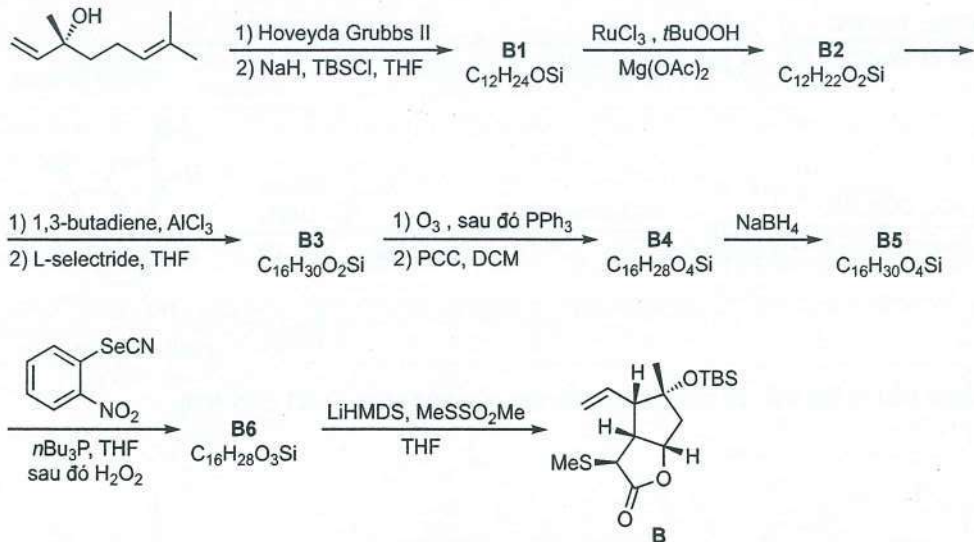
Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A16**.

29. Scabrolide A

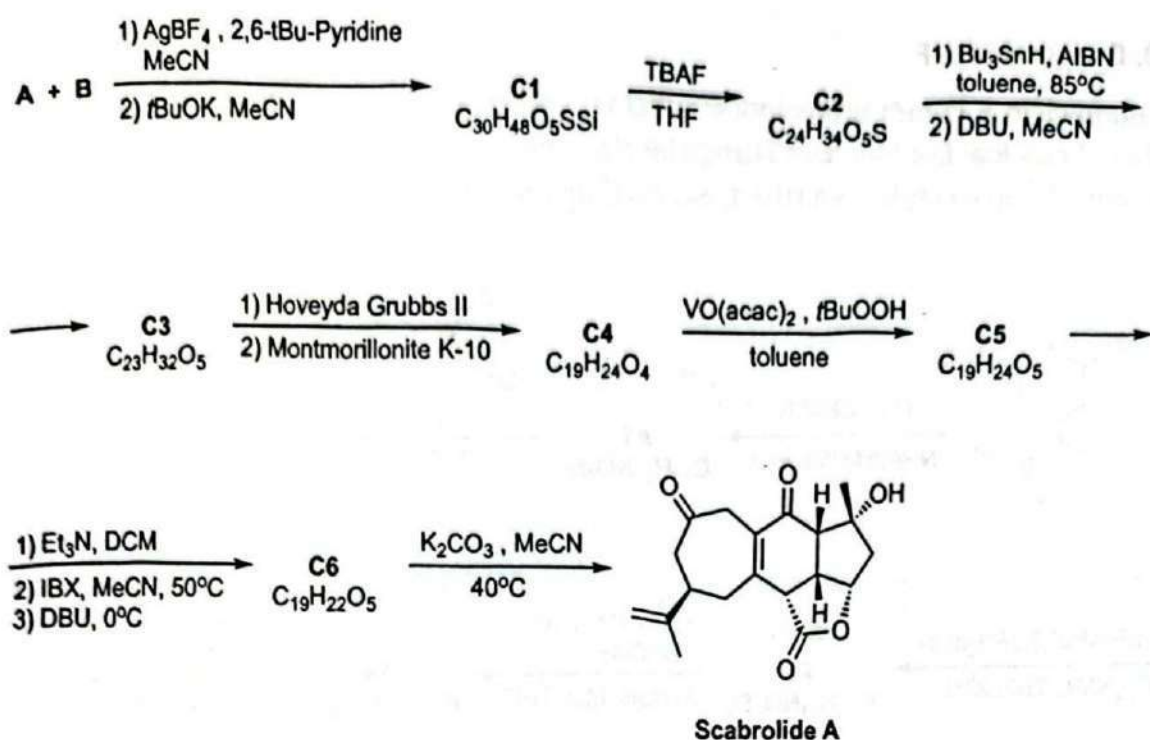
Sơ đồ 1:



Sơ đồ 2:



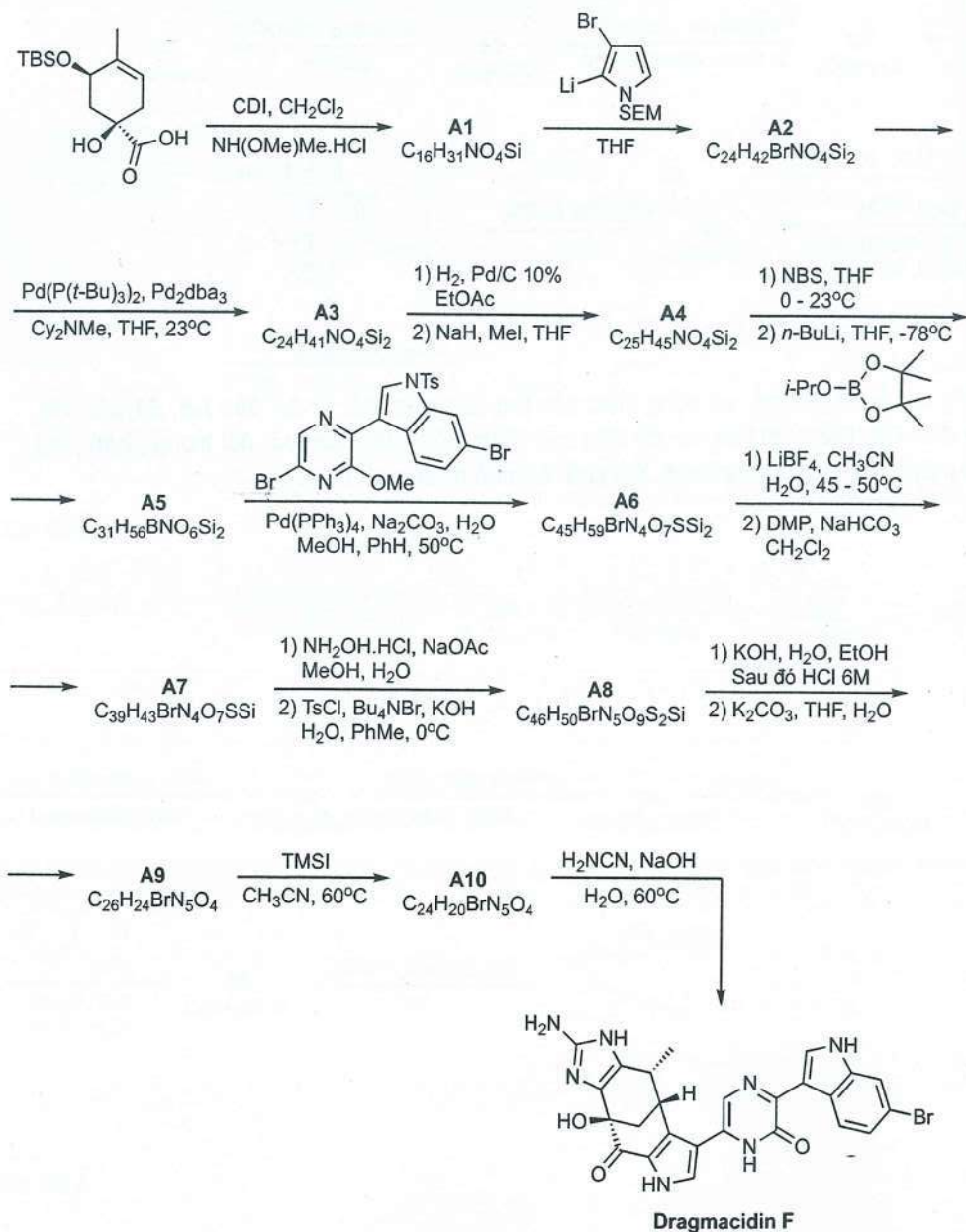
Sơ đồ 3:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A5**, **B1** đến **B6**, **C1** đến **C6**. Biết DBU có vai trò đảo cấu hình một trung tâm bất đối trong phản ứng **C2** thành **C3**, và **C5** thành **C6**. Đề xuất cơ chế hình thành **C1**.

30. Dragmacidin F

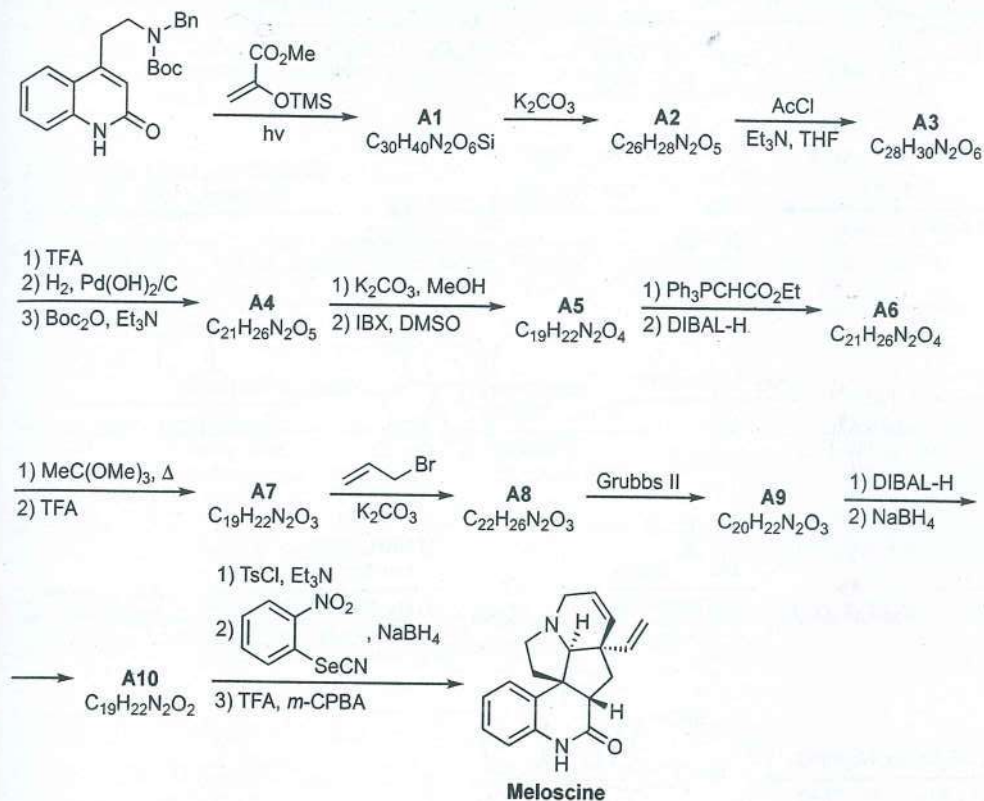
Dragmacidin F là một bromoindole alkaloid kháng virus được phân lập từ chiết xuất ethanol của loài bọt biển Địa Trung Hải *Halicortex* sp. và thể hiện hoạt tính trong ống nghiệm chống lại HSV-1 và HIV-1. Sơ đồ tổng hợp dragmacidin F được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A10**.

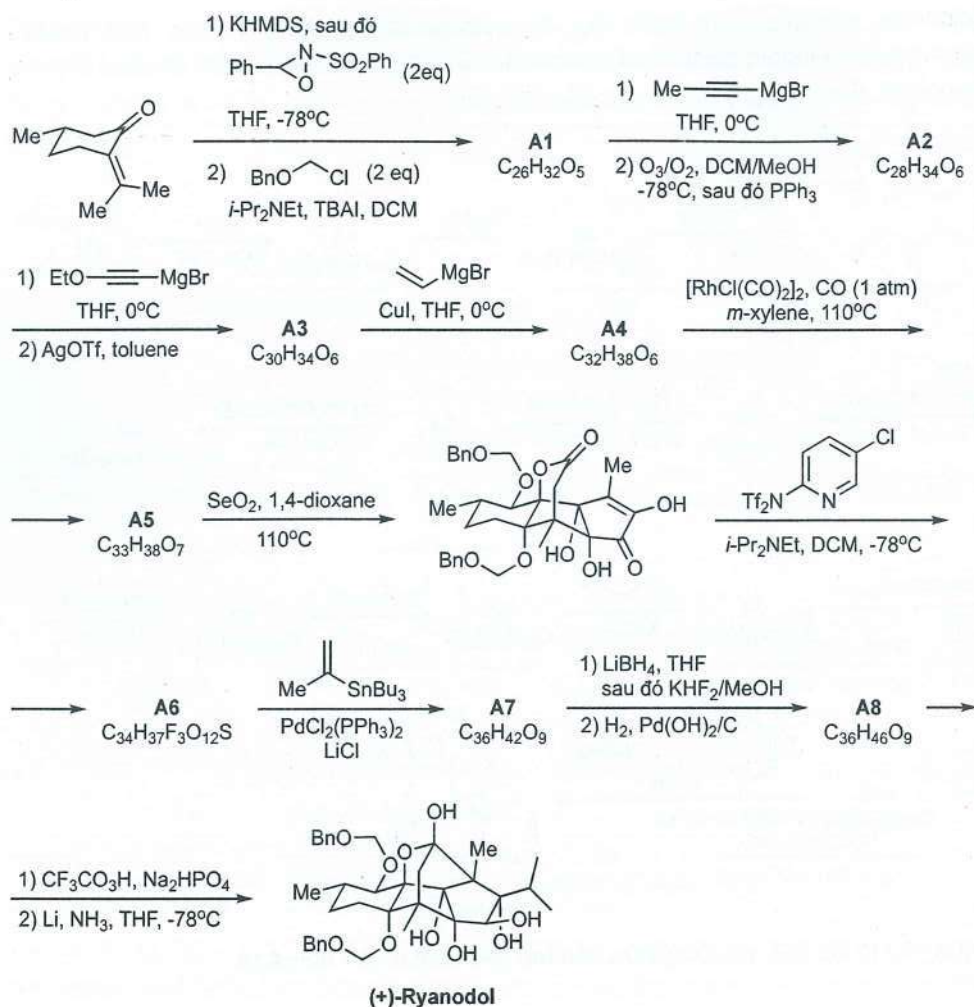
31. Meloscine

Melodinus alkaloid, còn được gọi là meloquinoline, đại diện cho một nhóm monoterpénoid indole alkaloid. Nguyên mẫu của tất cả các Melodinus alkaloid là (+)-meloscine, được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây.



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A10**.

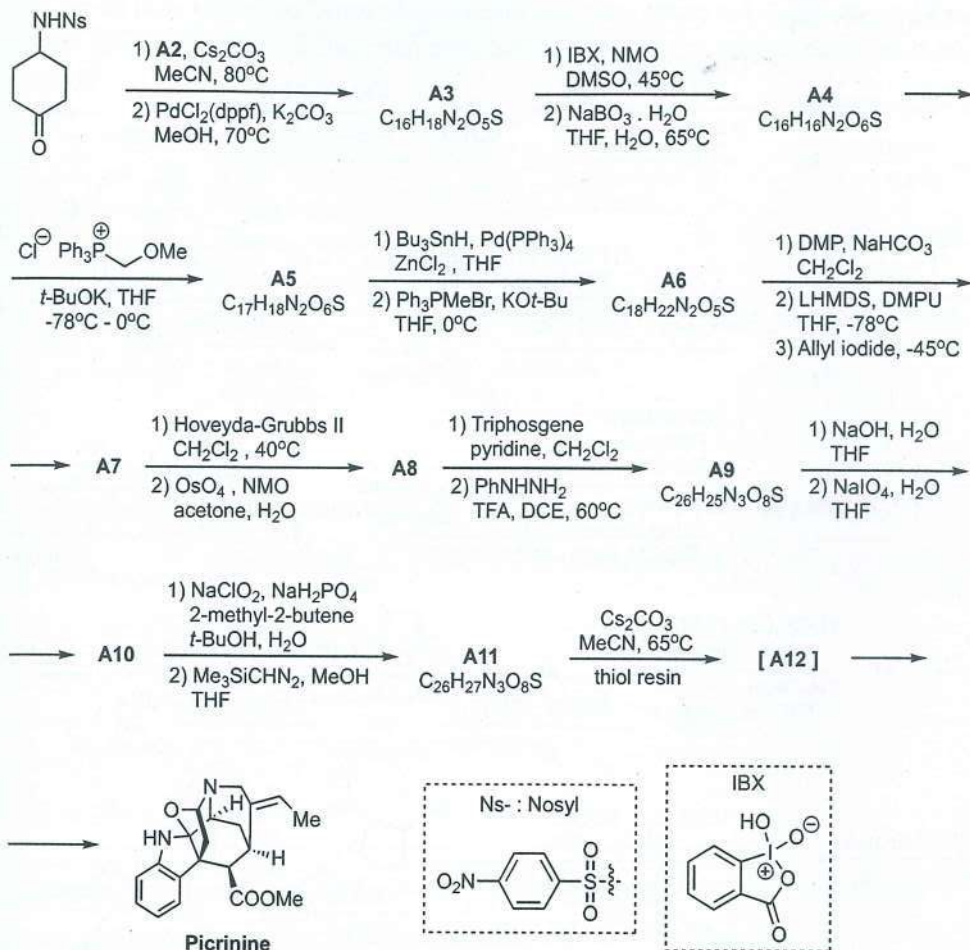
32. Ryanodol



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A8.

33. Picricrine

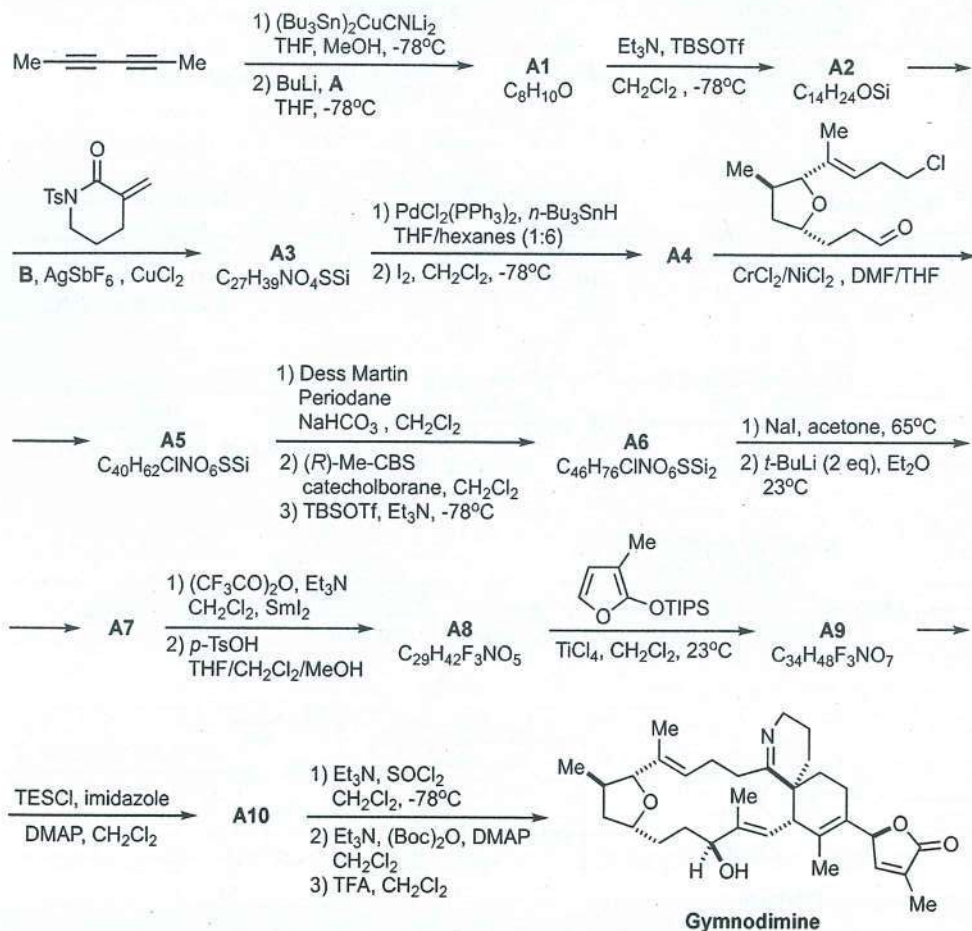
Picricrine là một alkaloid có hoạt tính sinh học từ *Alstonia boonei*, một loại cây thuốc ở Tây Phi. Sơ đồ tổng hợp picricrine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A12**.

34. Gymnodimine

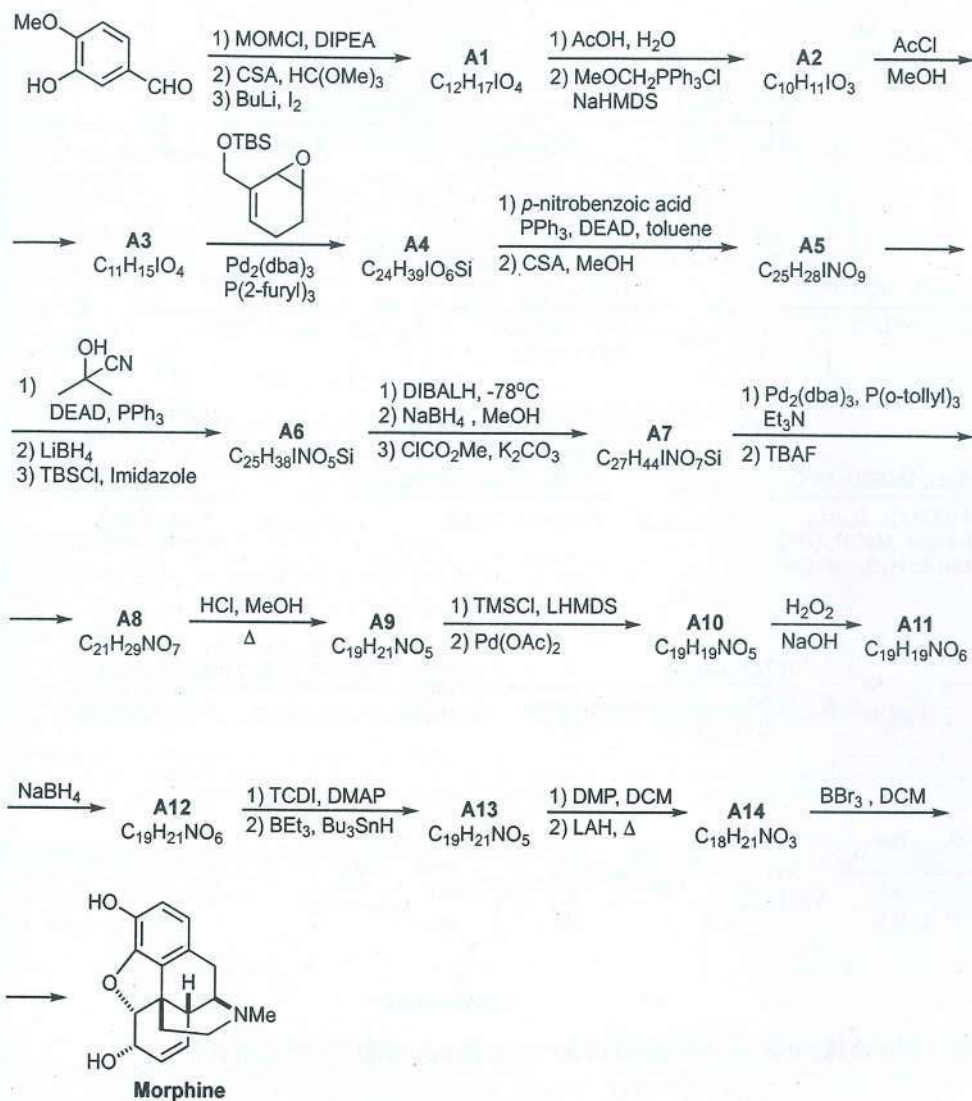
Một loại độc tố biển mới, gymnodimine, được phân lập từ hàu New Zealand, *Tiostrea chilensis*, và tảo giáp *Gymnodinium* cf. *mikimotoi*. Sơ đồ tổng hợp gymnodimine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A10**.

35. Morphine

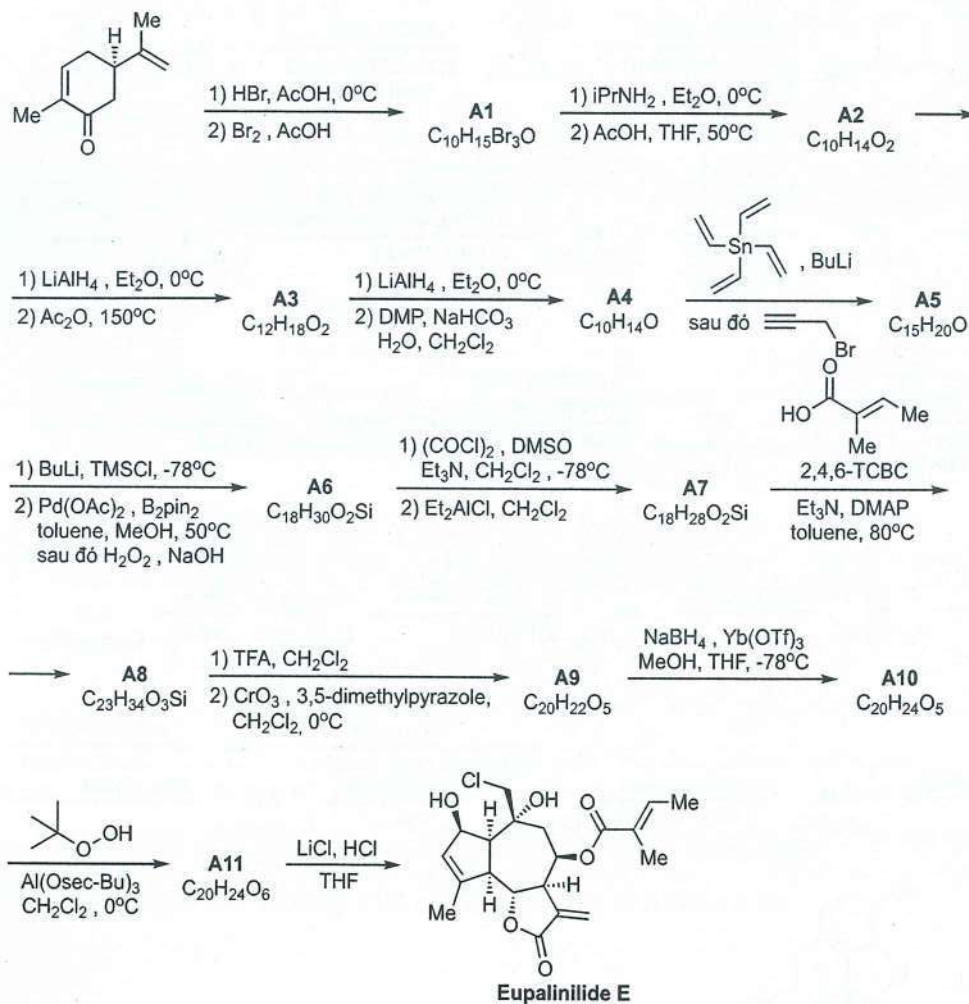
Morphine là một loại thuốc giảm đau thuộc họ thuốc phiện được tìm thấy tự nhiên trong một số thực vật và động vật, bao gồm cả con người. Morphine tác động trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương để giảm cảm giác đau. Nó có thể được dùng để điều trị cho cả đau cấp tính và đau mãn tính. Sơ đồ tổng hợp morphine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A14**.

36. Eupalinilide E

Cải thiện sản xuất tế bào gốc và tế bào tiền thân tạo máu (HSPC) ngoài cơ thể sống và trong cơ thể sống có tiềm năng giải quyết tình trạng thiếu hụt các tế bào này được sử dụng để điều trị nhiều bệnh và rối loạn về máu. Eupalinilide E thúc đẩy sự tăng sinh của HSPC ở người và ức chế sự biệt hóa sau đó. Eupalinilide E được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây.

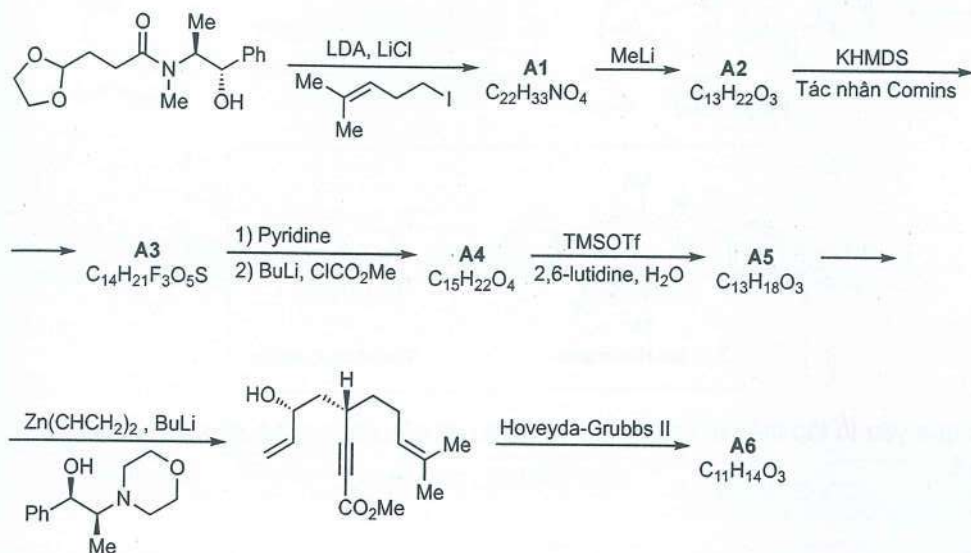


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A11**.

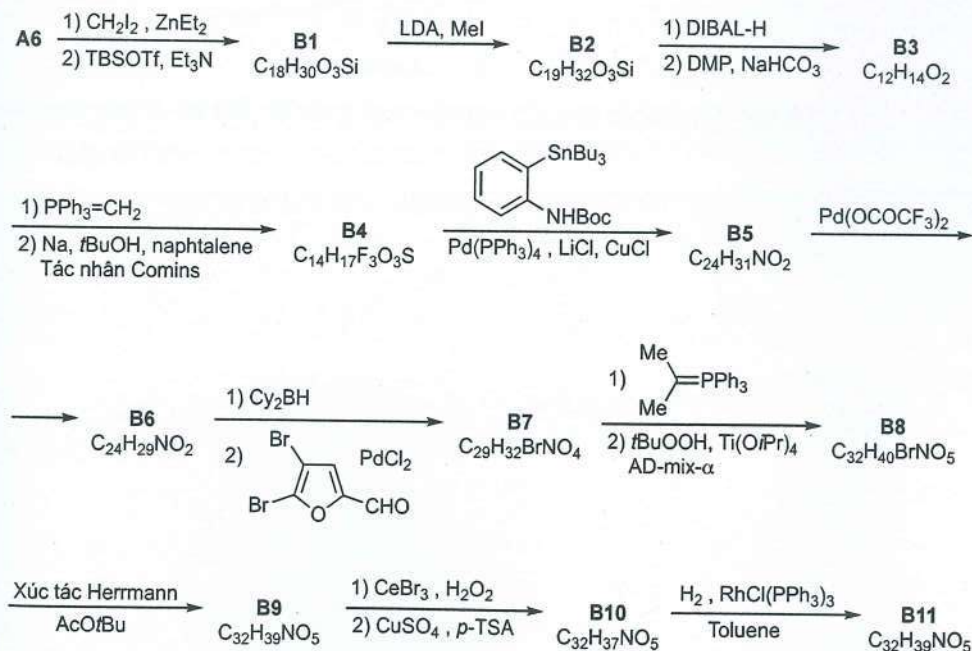
37. Paspalinine

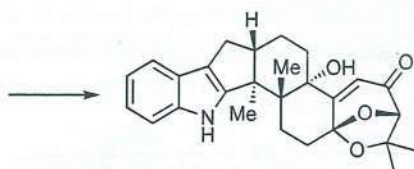
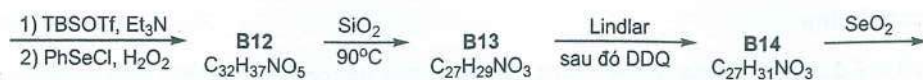
Paspalinine được phân lập từ nấm cựa gà *Claviceps paspali*, là chất đối kháng kênh Maxi-K, do đó có tiềm năng trong điều trị bệnh Alzheimer. Paspaline được tổng hợp theo hai sơ đồ sau.

Sơ đồ 1:

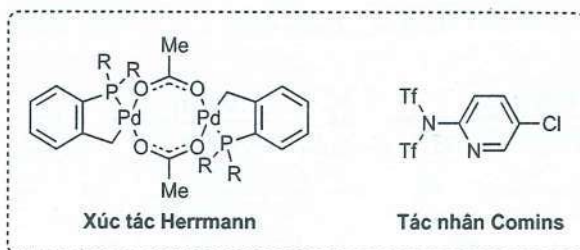


Sơ đồ 2:





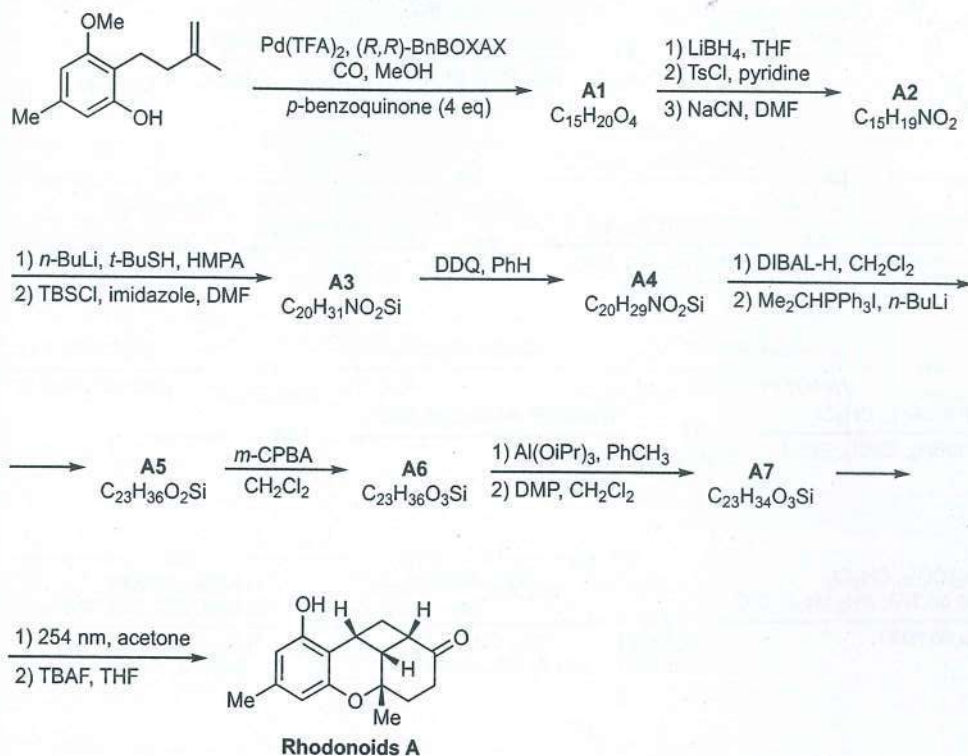
Paspalinine



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A6**, và **B1** đến **B14**.

38. Rhodonoids A

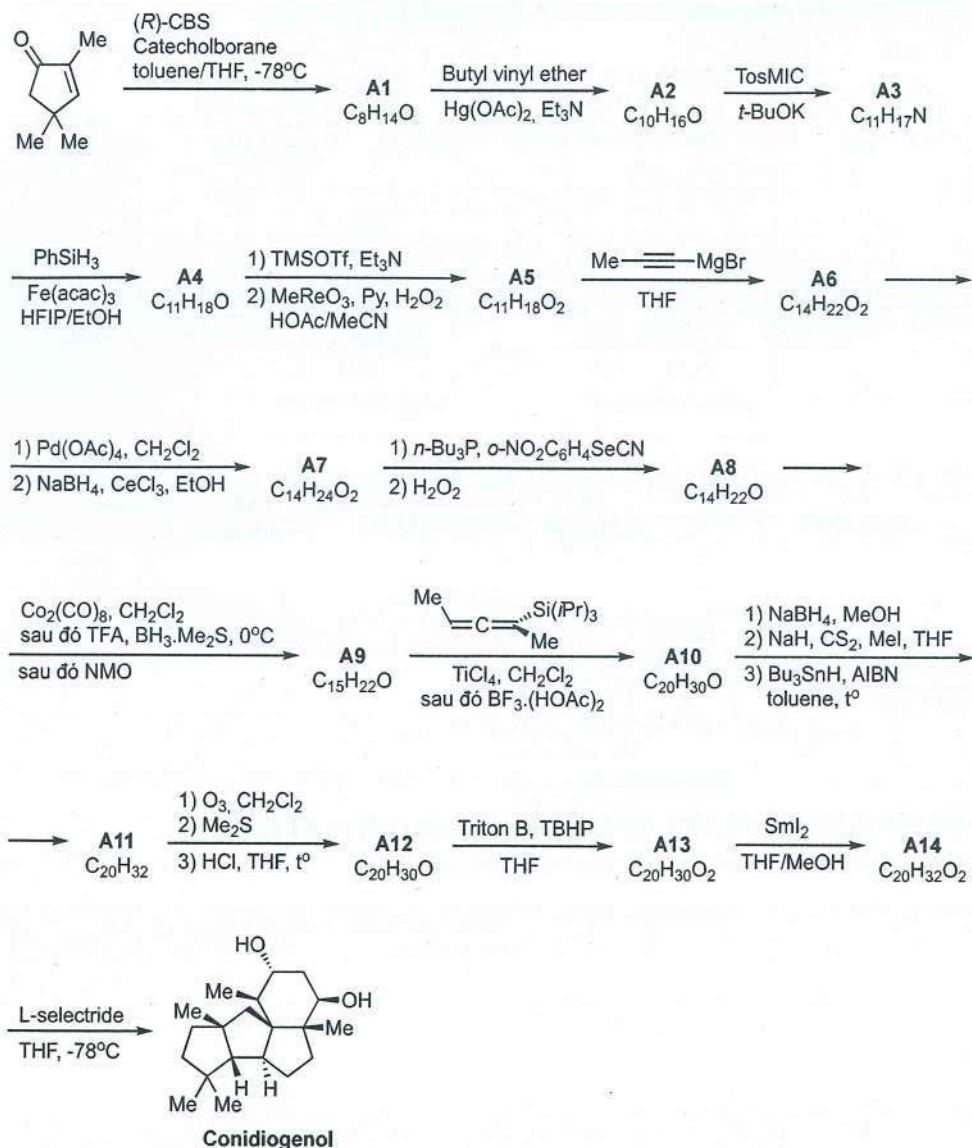
Các sản phẩm tự nhiên của Rhodonoid được tìm thấy trong tự nhiên dưới dạng hỗn hợp scalemic. Đặc điểm hóa thực vật thú vị này được cho là bắt nguồn từ sự mở vòng electrocyclic thuận nghịch của lõi chromene có trong các tiền chất sinh học của rhodonoid. Sơ đồ tổng hợp rhodonoids A được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ A1 đến A7.

39. Conidiogenol

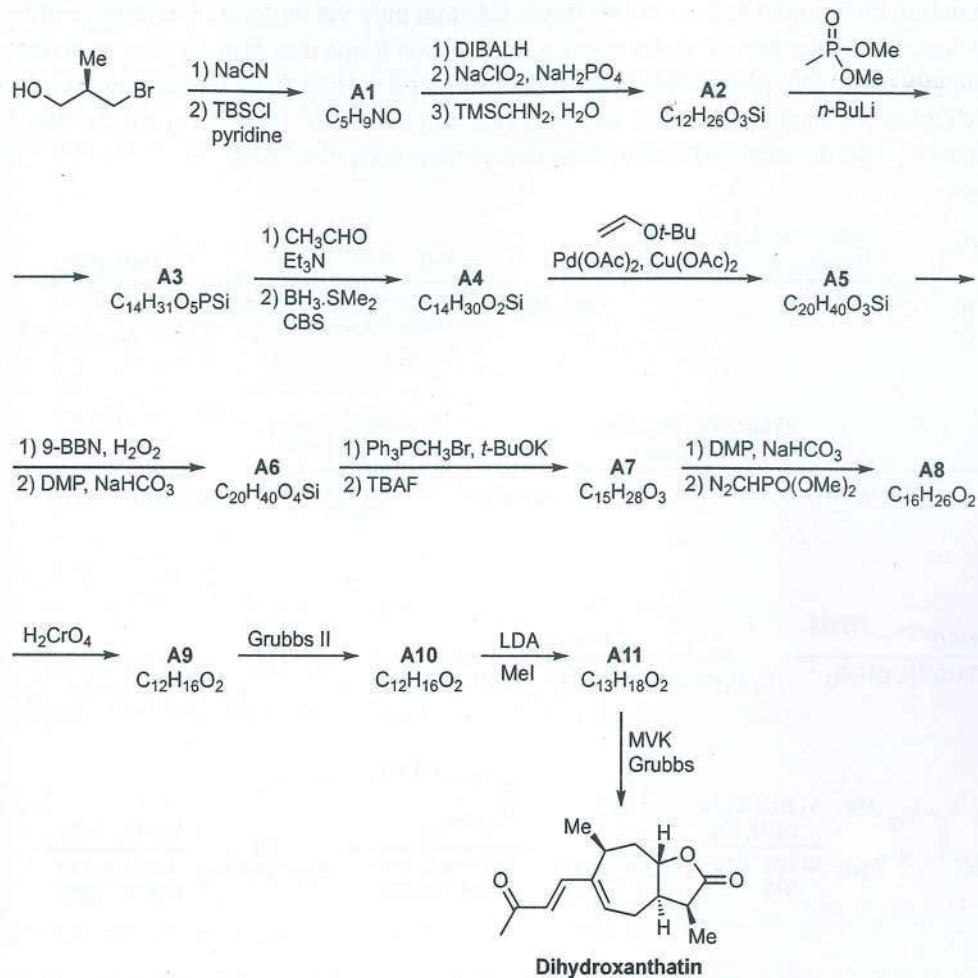
Conidiogenol là chất gây ra sự hình thành bào tử ở *P. cyclopium* có thể trở thành hợp chất mới để nghiên cứu sự hình thành hình thái của tế bào. Conidiogenol được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A14**.

40. Dihydroxanthatin

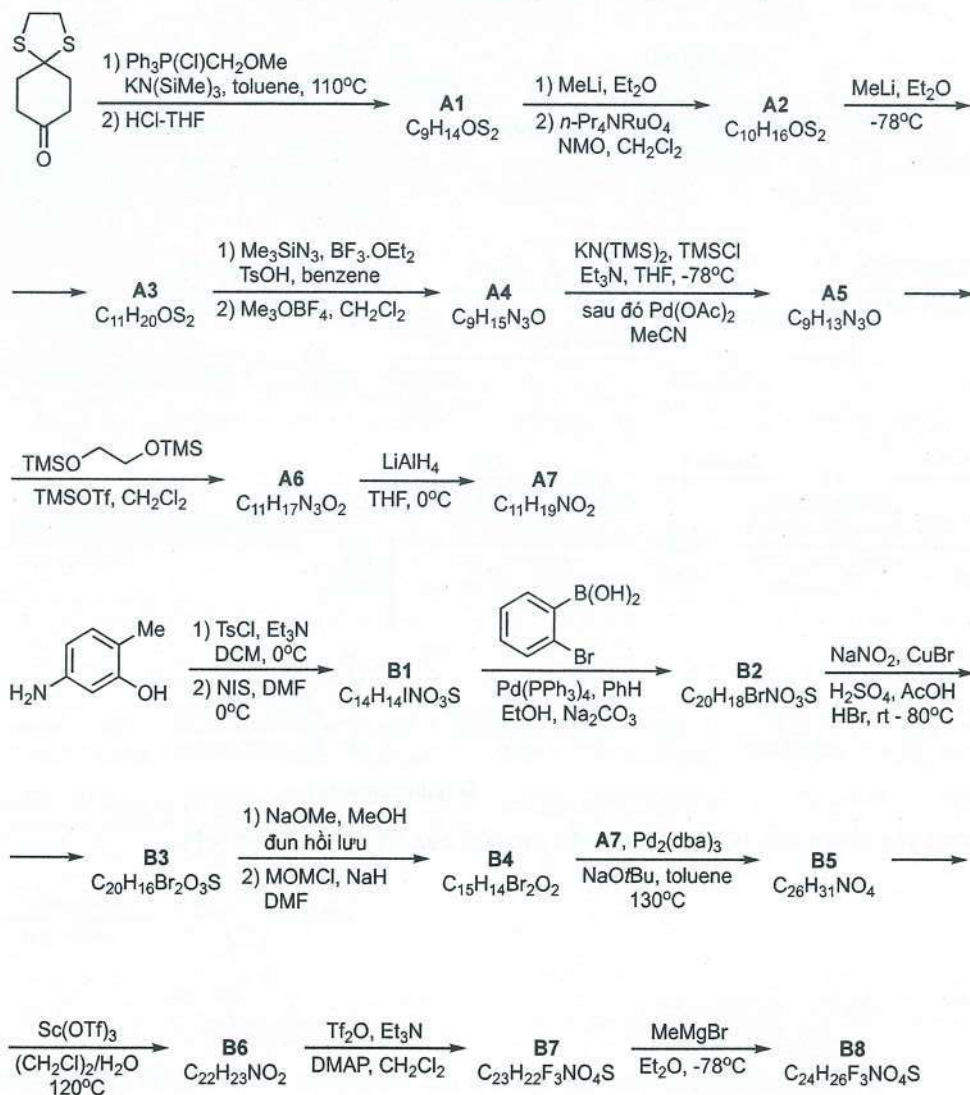
Dihydroxanthatin được tổng hợp bởi Morken theo sơ đồ sau:

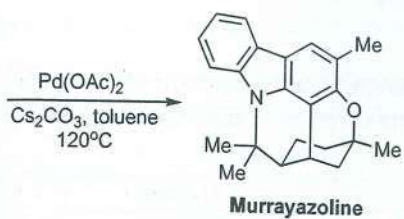


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A11**.

41. Murrayazoline

Murrayazoline là một carbazole alkaloid được phân lập dưới dạng hợp chất racemic hoặc hợp chất quang hoạt từ chi *Murraya*. Các loài thực vật thuộc chi *Murraya* là cây bụi thuộc họ Rutaceae đã được sử dụng làm nguồn thuốc dân gian để điều trị giảm đau, gây tê tại chỗ, bệnh chàm, thấp khớp và phù nề ở Nam Á, và murrayazoline và các carbazole alkaloid liên quan đã được báo cáo là có hoạt tính chống kết tập tiểu cầu mạnh. Sơ đồ tổng hợp Murrayazoline được trình bày dưới đây:

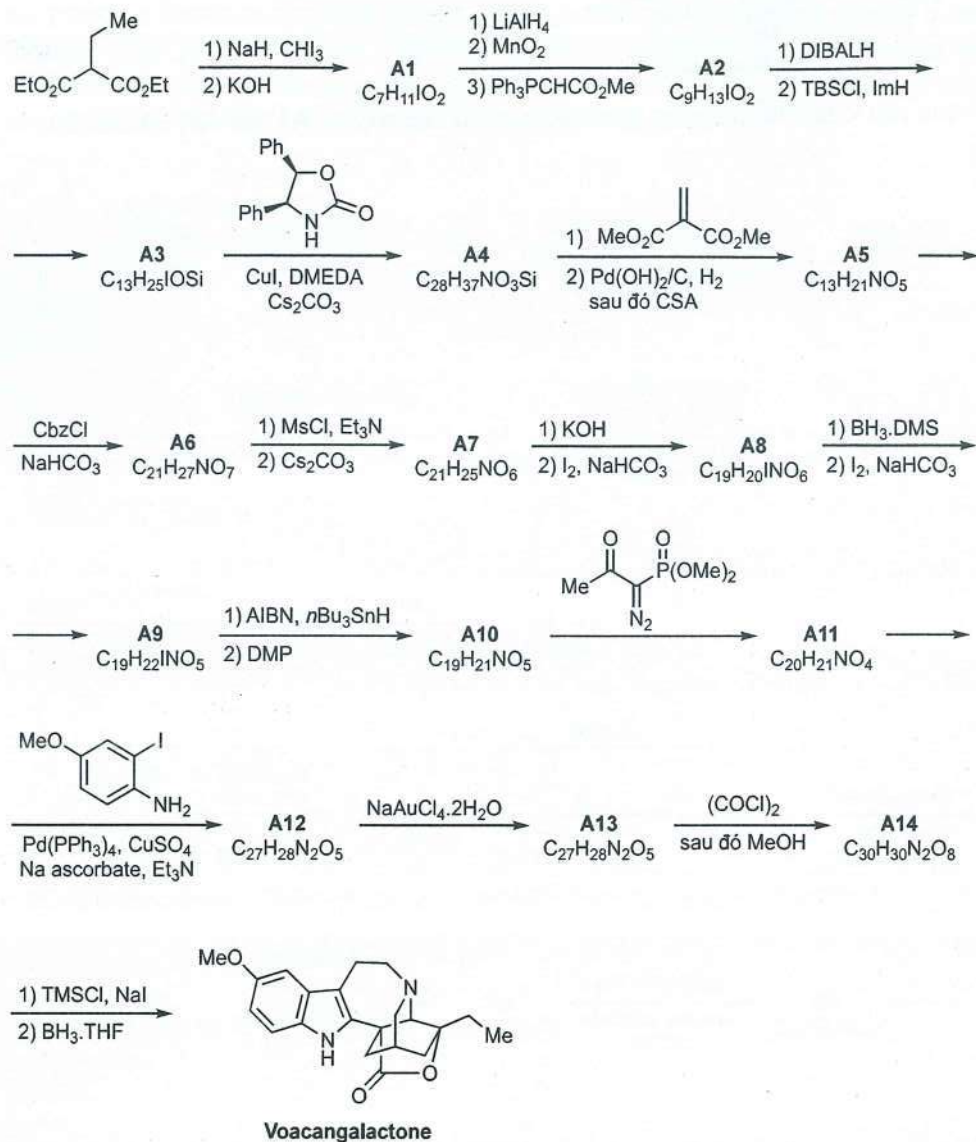




Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A7**, **B1** đến **B8**.

42. Voacangalactone

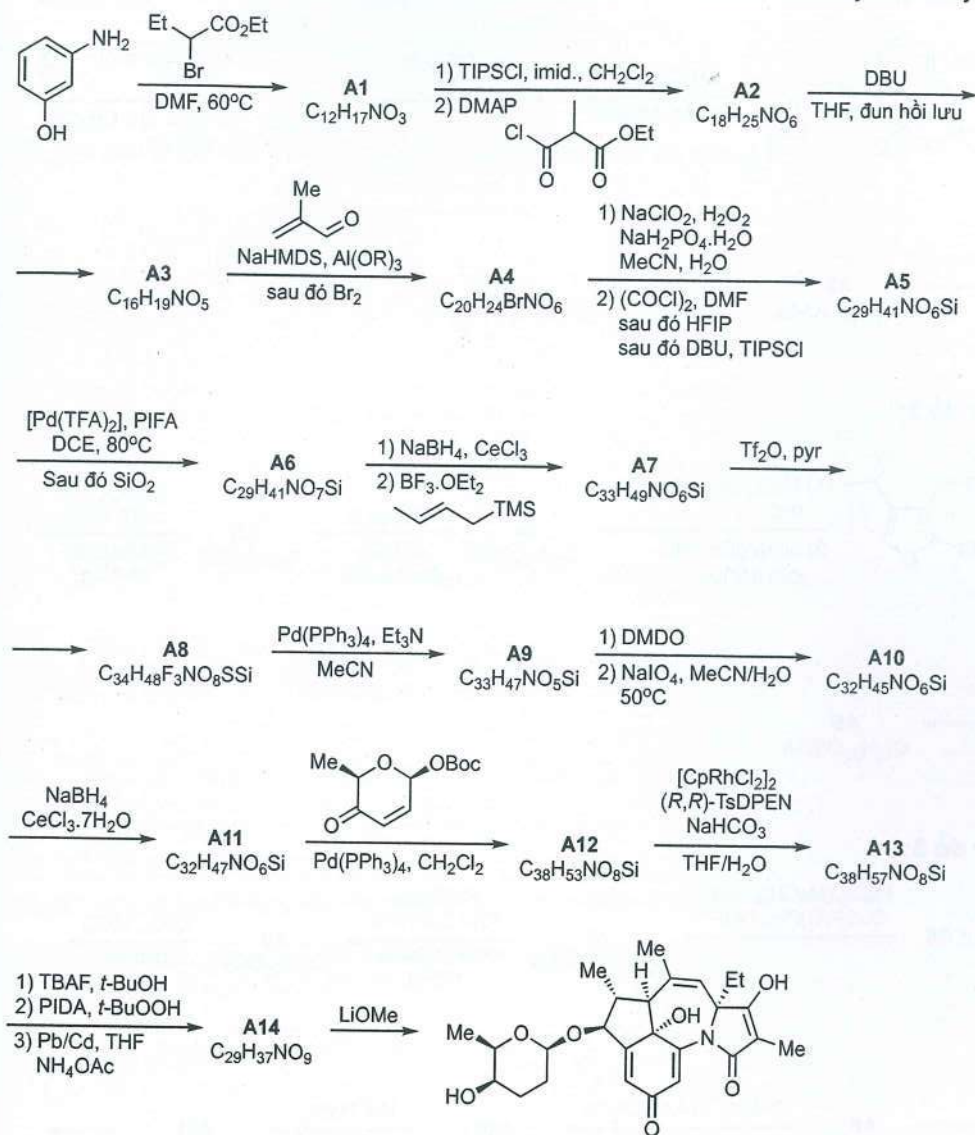
Một indole alkaloid loại iboga hexacyclic mới, voacangalactone, đã được phân lập từ *Voacanga africana*. Sơ đồ tổng hợp voacangalactone được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A14**.

43. Tetrapetalone A

Tetrapetalone A là chất ức chế lipoxygenase mới được phân lập từ dịch lọc nuôi cấy của chủng *Streptomyces* sp. Sơ đồ tổng hợp tetrapetalone A được trình bày dưới đây:



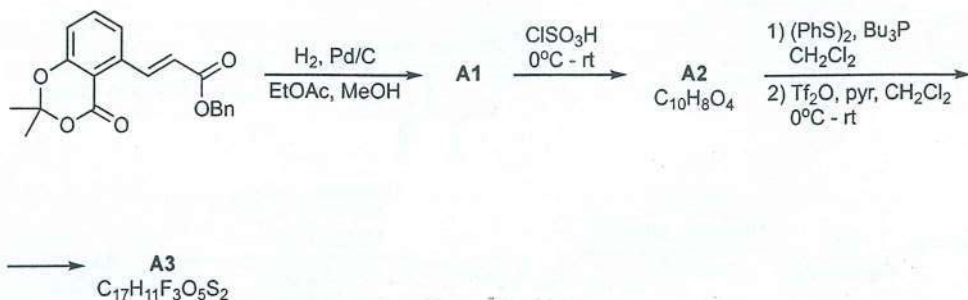
Tetrapetalone A

Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A14**.

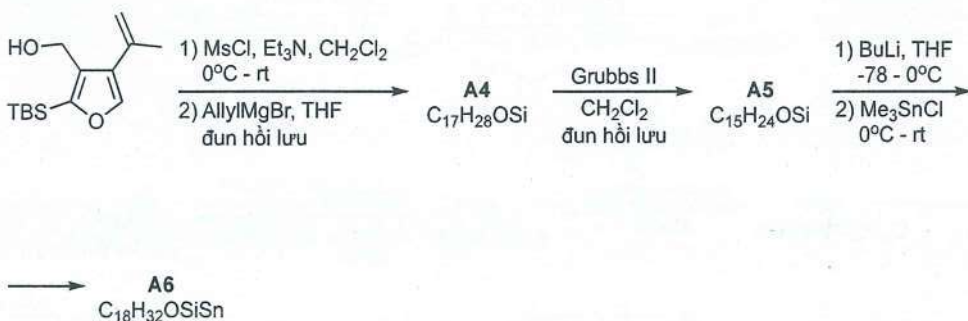
44. Viridine

Sơ đồ tổng hợp viridine được trình bày dưới đây:

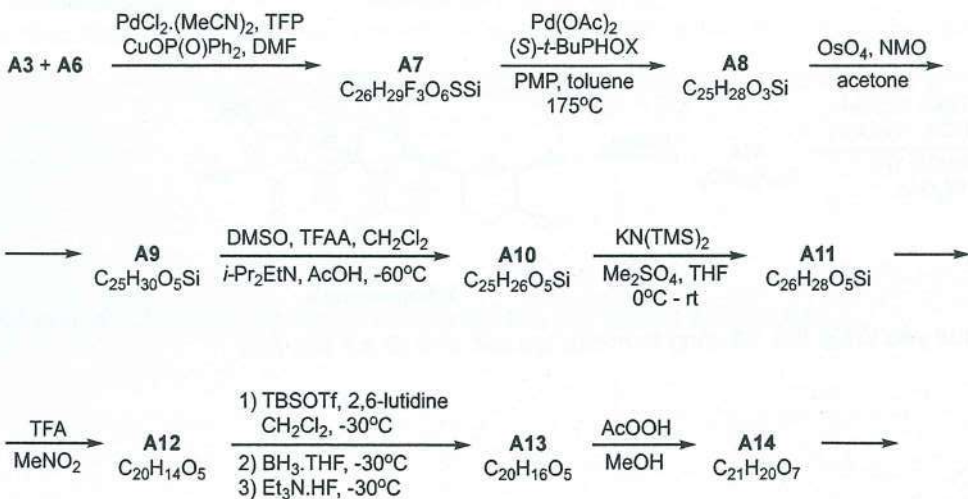
Sơ đồ 1:

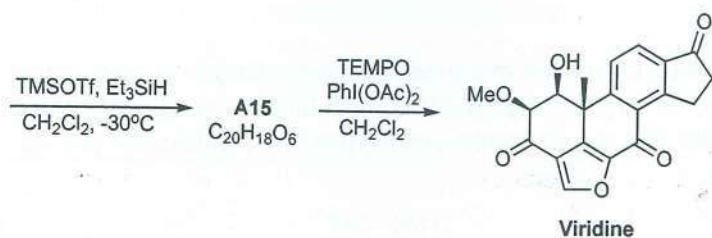


Sơ đồ 2:



Sơ đồ 3:

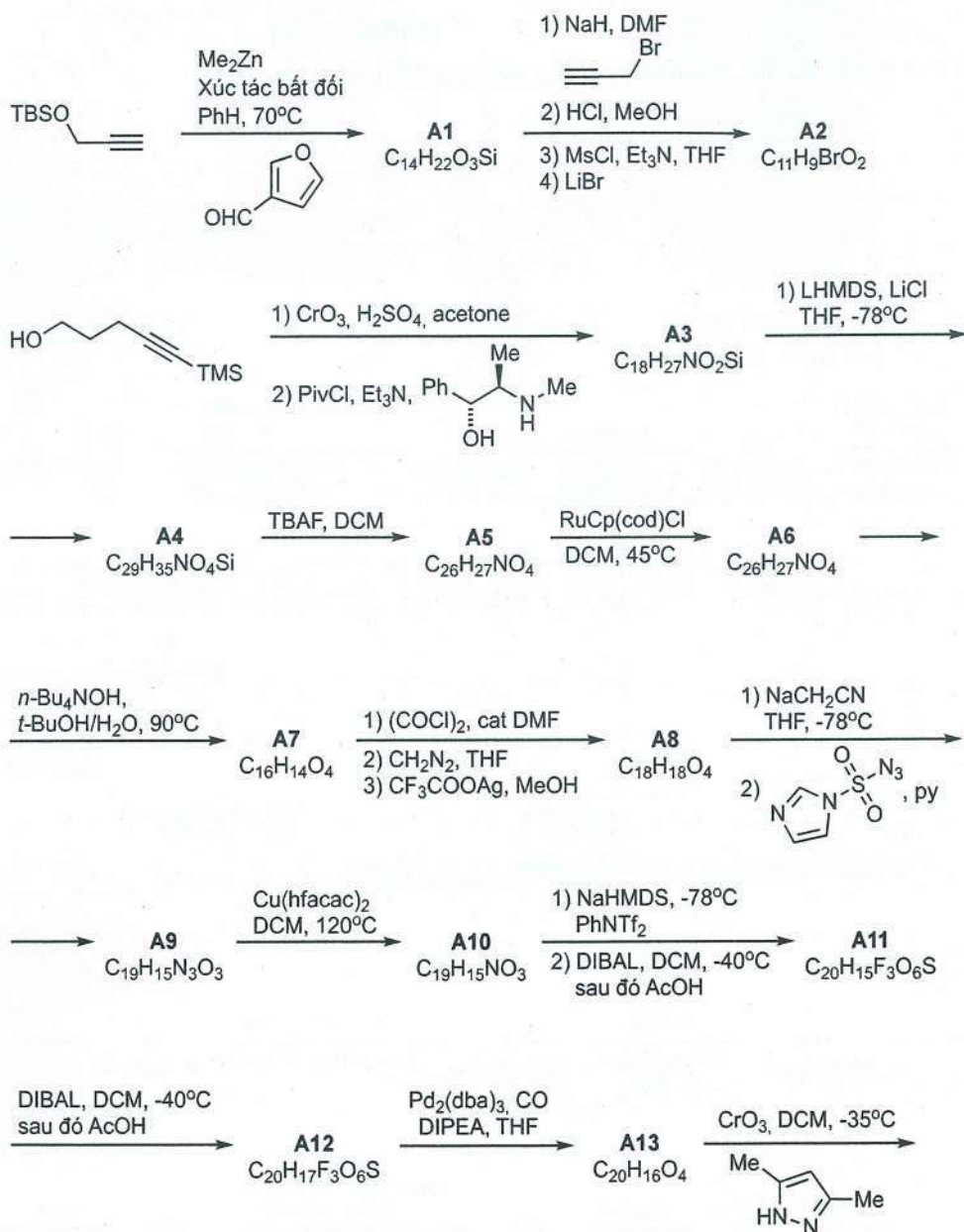


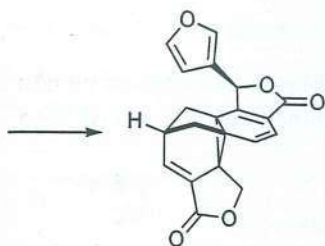


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A15**.

45. Salvileucalin B

Salvileucalin B là một diterpenoid có bộ khung neo-clerodane chuyển vị được phân lập từ *Salvia leucantha* và đã được chứng minh là có hoạt tính chống ung thư. Nó có vai trò như một chất chuyển hóa và một tác nhân chống ung thư. Salvileucalin B được tổng hợp theo sơ đồ sau:





(+)-Salvileucalin B

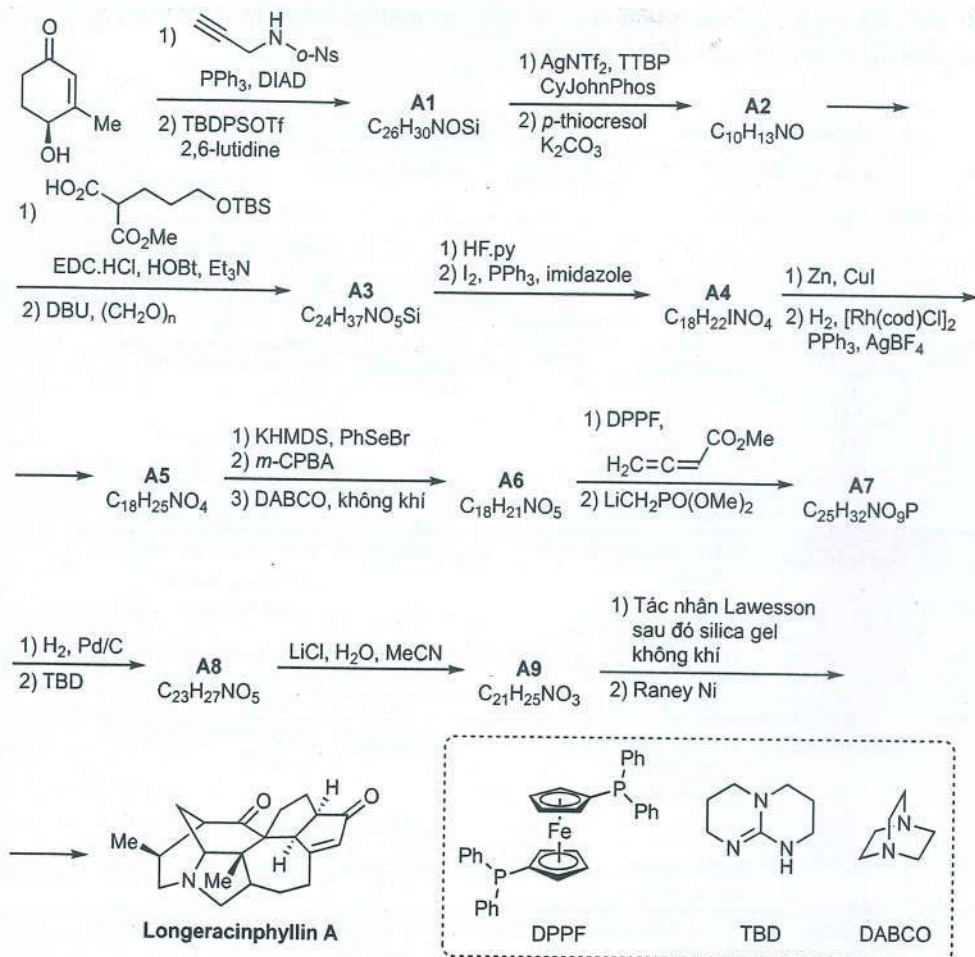
Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A13**.

Harringtonolide lần đầu tiên được phân lập vào năm 1978 từ *C. harringtonia* và cấu trúc của nó được xác định rõ ràng bằng phương pháp tinh thể học tia X. Sơ đồ tổng hợp harringtonolide được trình bày dưới đây.



47. Longeraciphyllin A

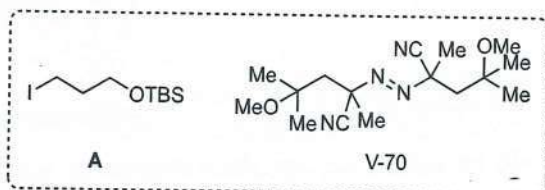
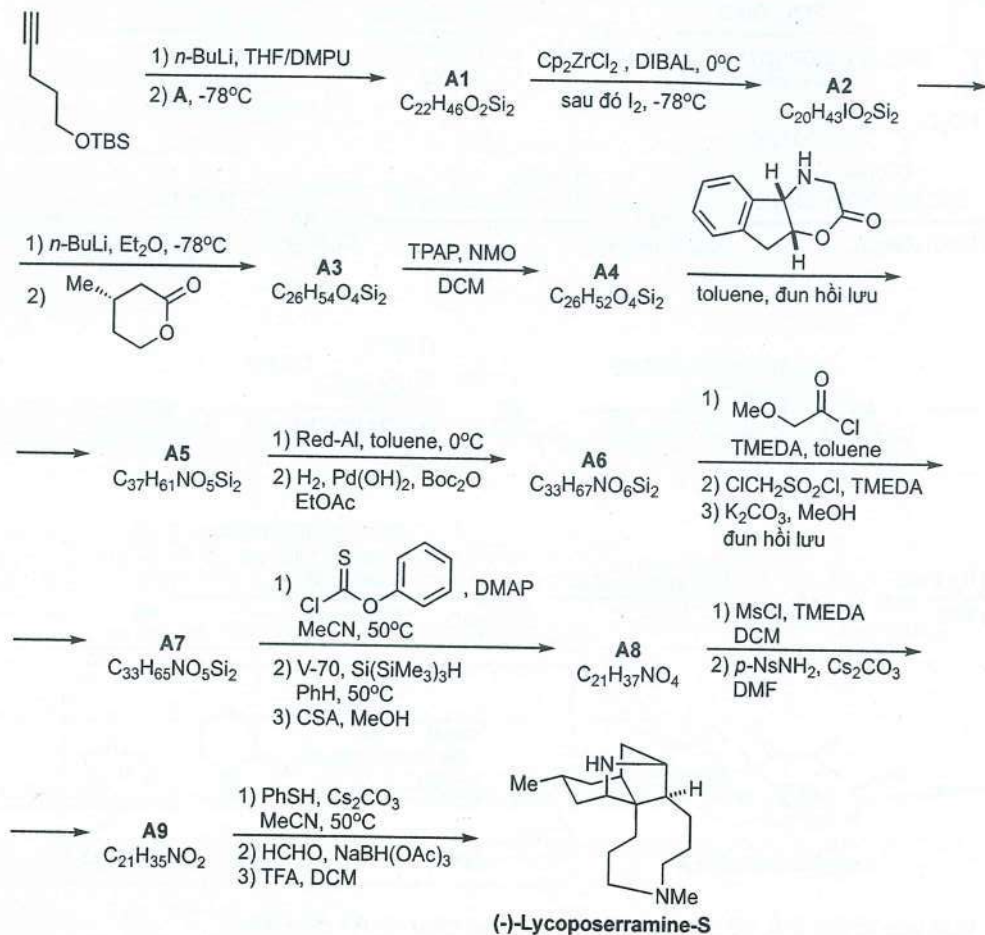
Longeraciphyllin A được phân lập từ lá và rễ của chi thực vật *Daphniphyllum* được sử dụng rộng rãi trong y học thảo dược Trung Quốc. Sơ đồ tổng hợp longeraciphyllin A được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

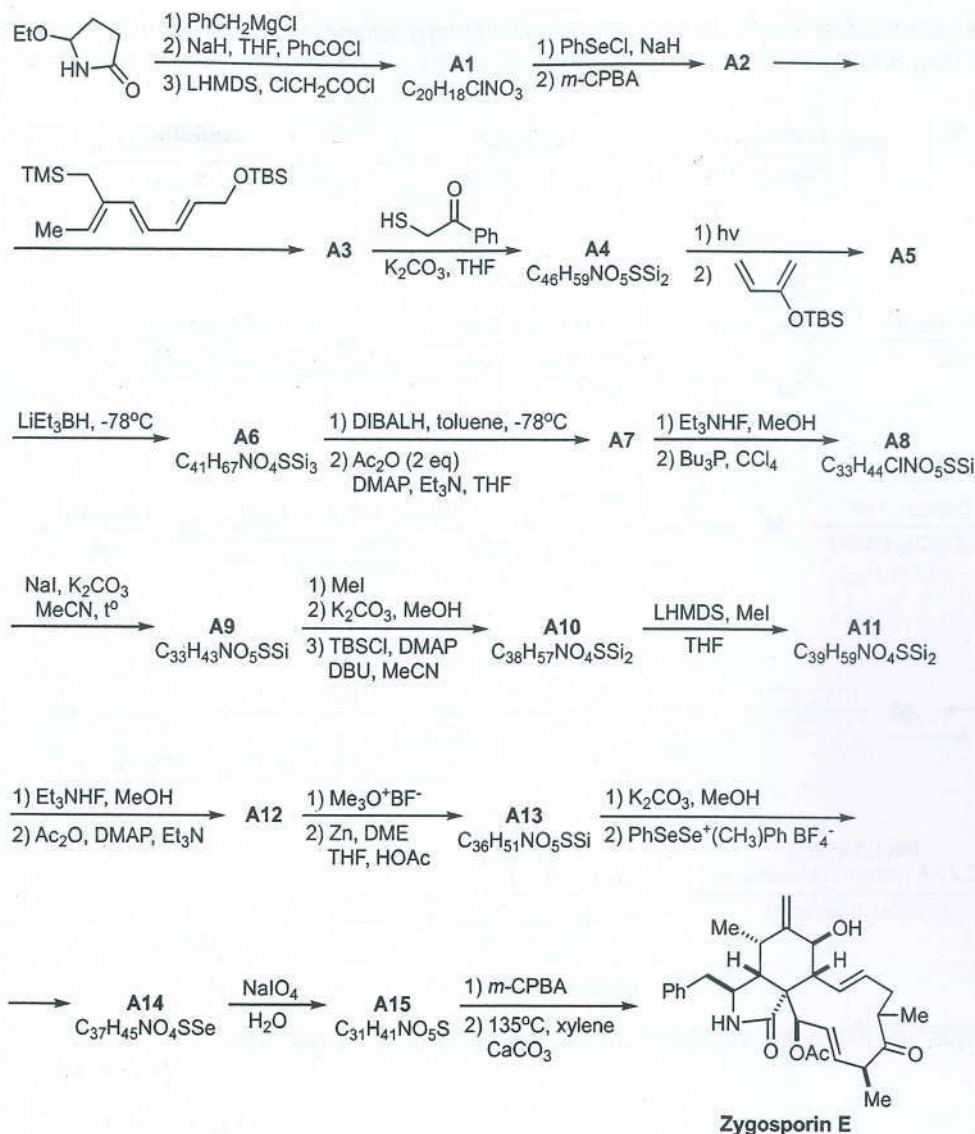
48. Lycoposerramine-S

Lycoposerramine-S là một hợp chất tự nhiên được tìm thấy trong một số loài thực vật, đặc biệt là trong các loài thực vật thuộc chi *Lycopodium*. Các hợp chất trong nhóm này thường có các đặc tính sinh học đặc biệt, bao gồm tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, và có thể có tác dụng điều trị đối với một số bệnh lý. Sơ đồ tổng hợp Lycoposerramine-S được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

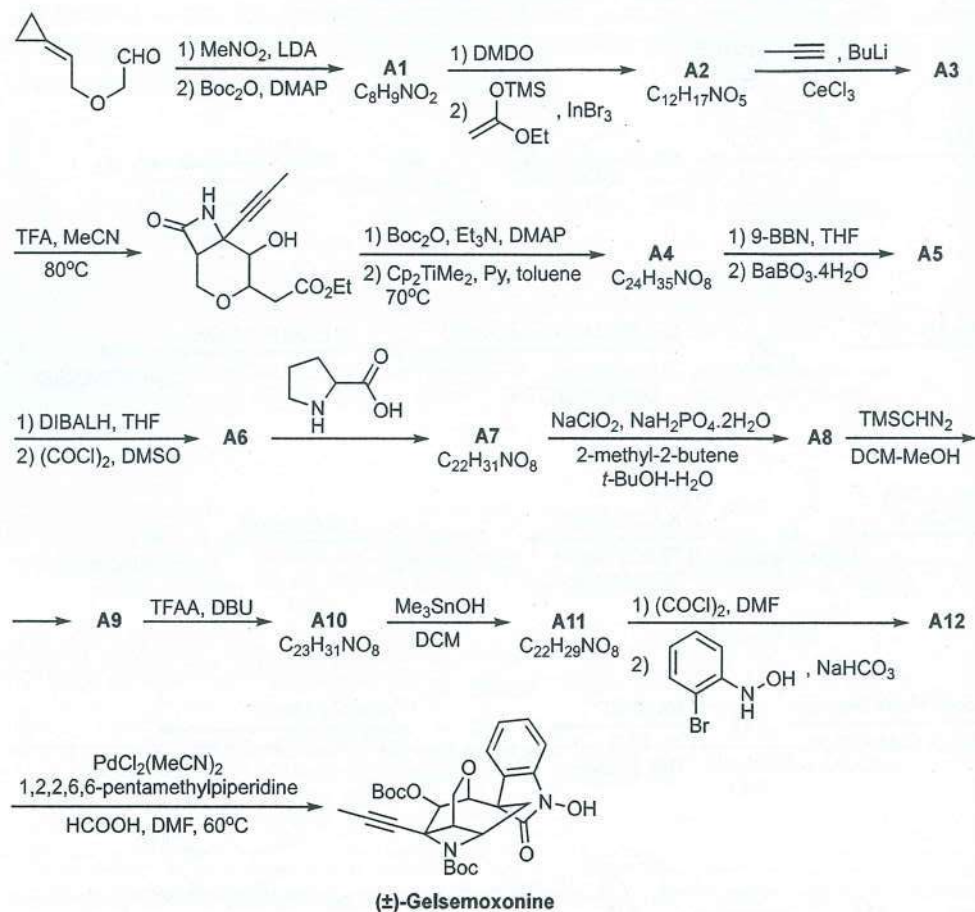
49. Zygosporin E



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A15**.

50. Gelsemoxonine

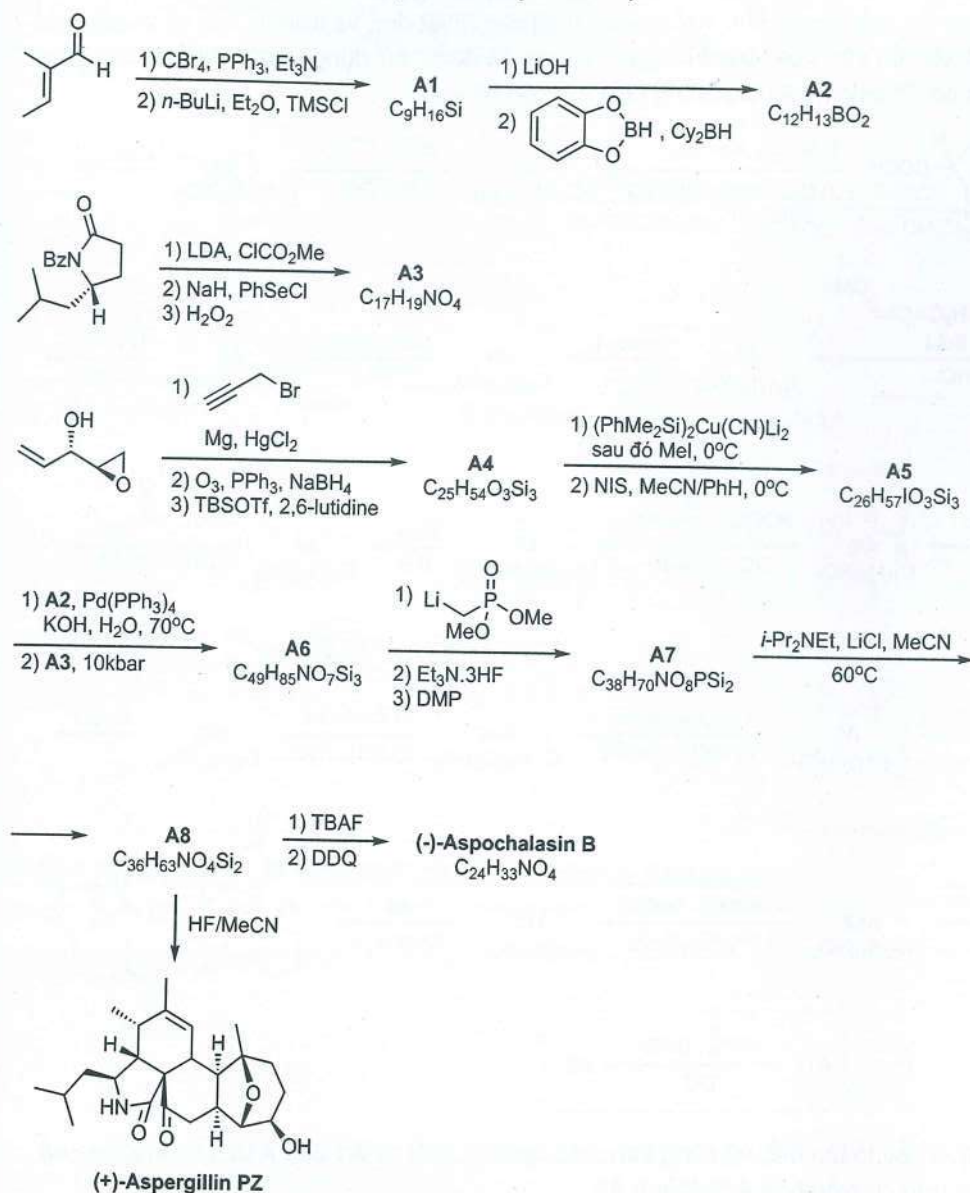
Gelsemoxonine là một Gelsemium alkaloid kết hợp với một azetidine bất thường, sơ đồ tổng hợp được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A12.

51. Aspergillin PZ

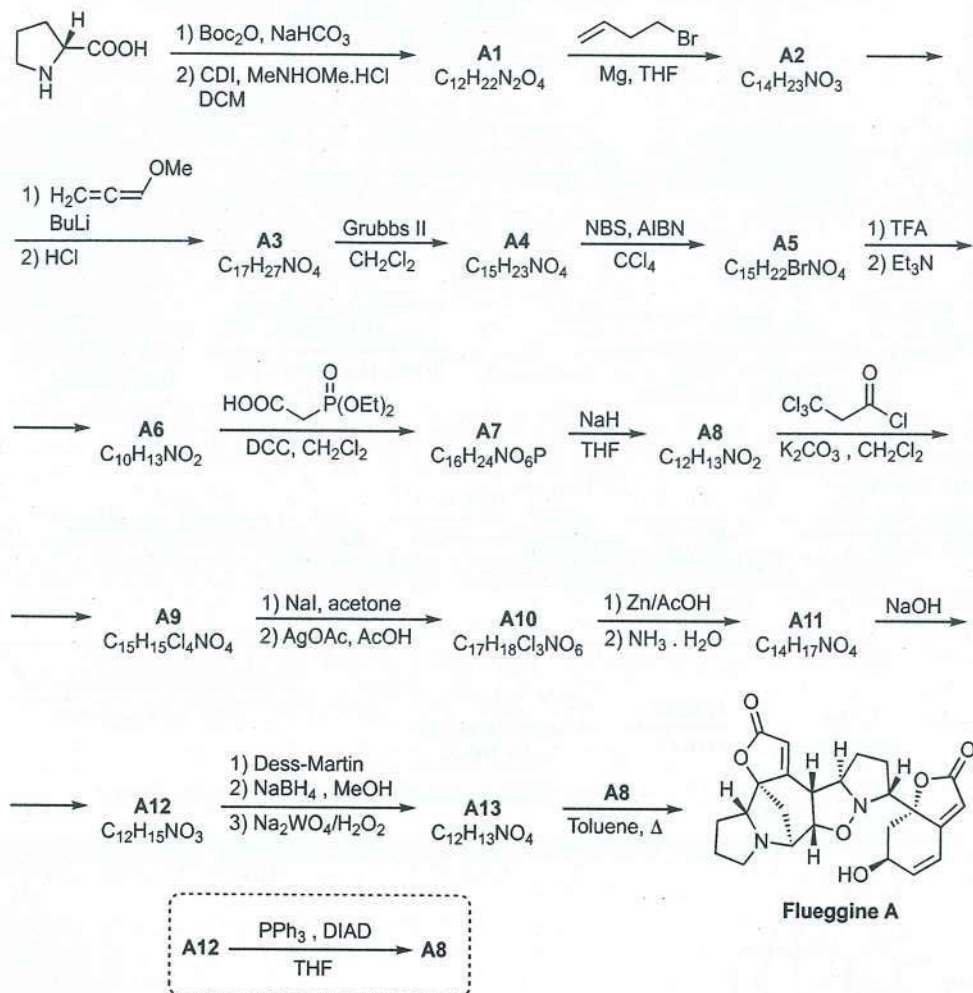
Aspergillin PZ là một chất chuyển hóa của nấm ban đầu được phân lập từ *A. awamori*. Sơ đồ tổng hợp aspergillin PZ được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ cấu tạo A1 – A8 và Aspochalasin B.

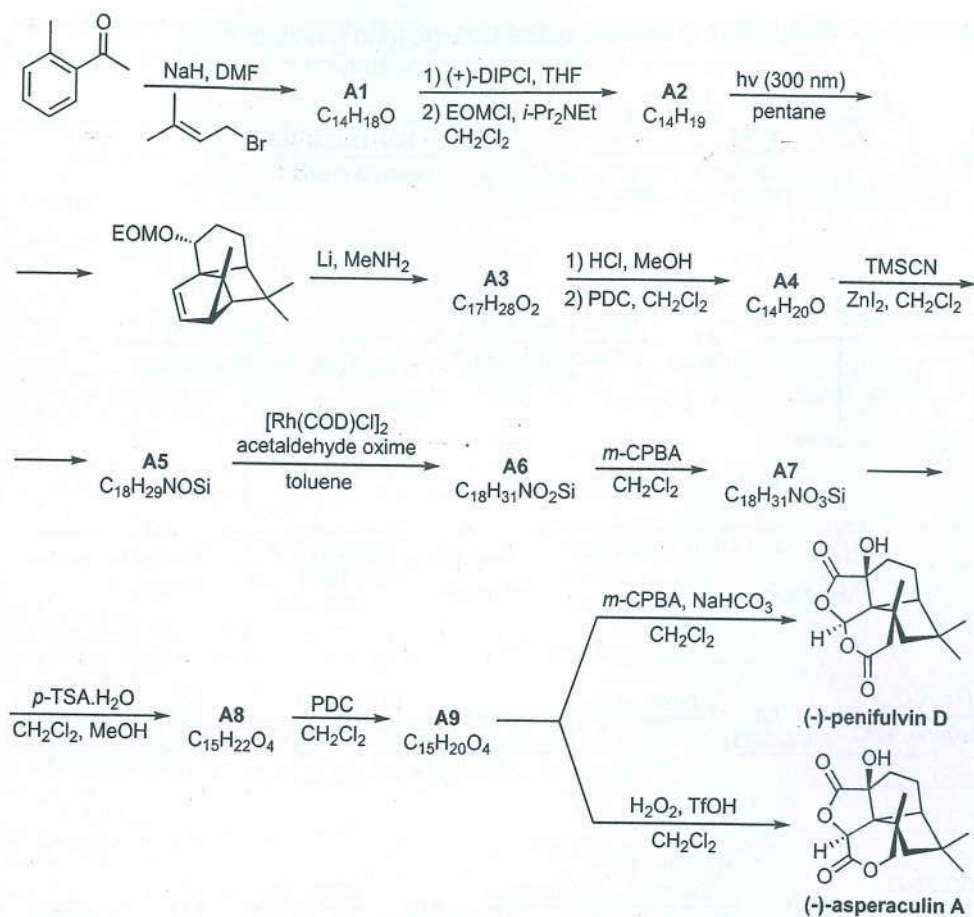
52. Flueggine A

Flueggine A là một hợp chất tự nhiên thuộc nhóm alkaloid được tìm thấy trong một số loài cây thuộc chi Flueggea, đặc biệt là trong *Flueggea virosa*. Loài cây này thường được tìm thấy ở các khu vực nhiệt đới và cận nhiệt đới, và trong y học cổ truyền của một số nền văn hóa, cây *Flueggea virosa* đã được sử dụng vì các đặc tính dược lý của nó. Flueggine A được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A13**. Đề xuất cơ chế phản ứng chuyển hoá **A12** thành **A8**.

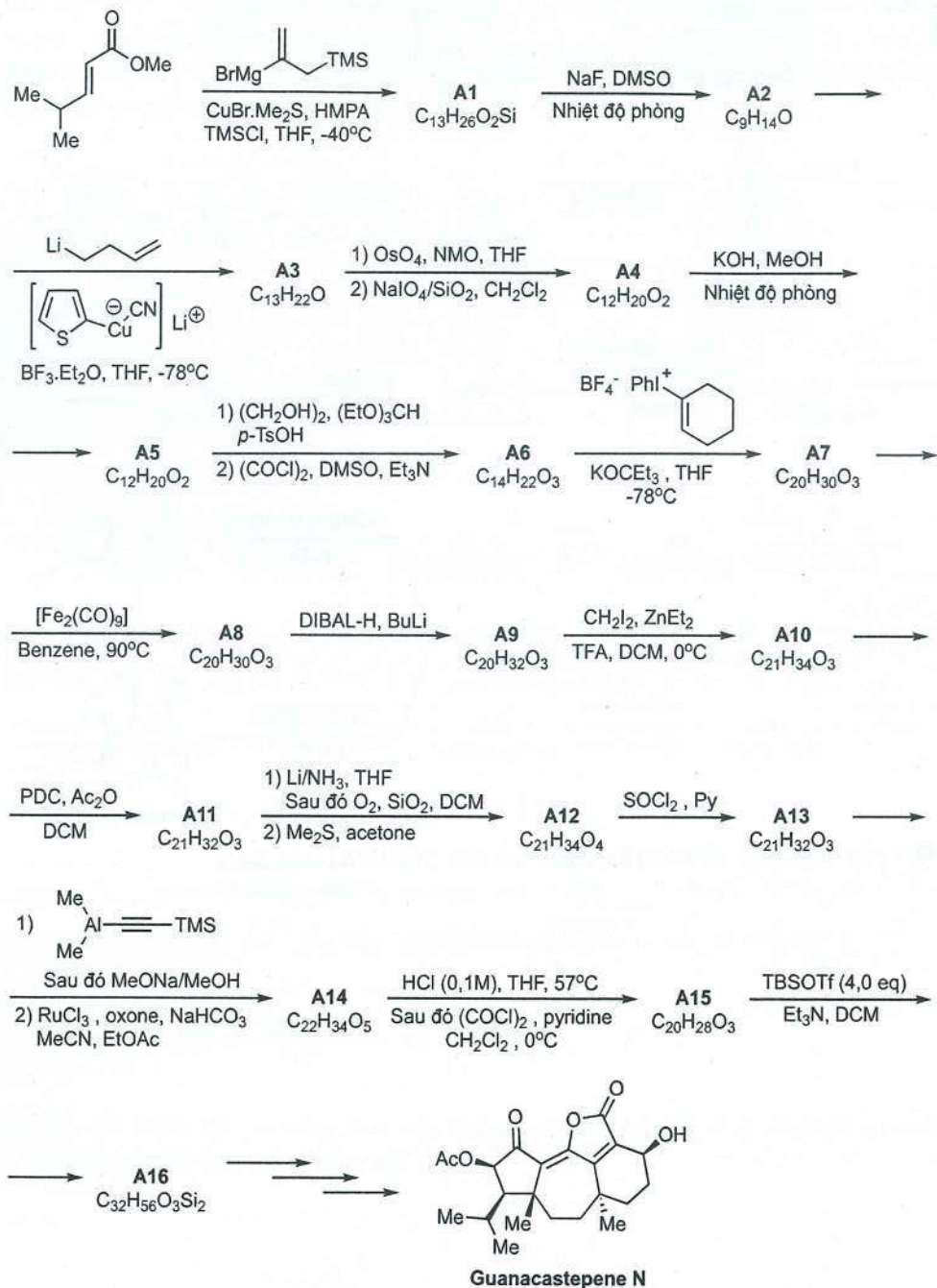
53. Asperaculin A & Penifulvin D



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

54. Guanacastepene N

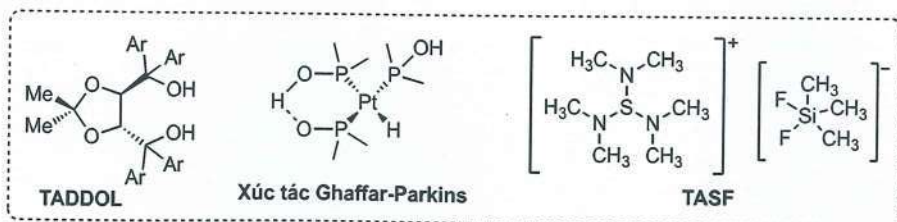
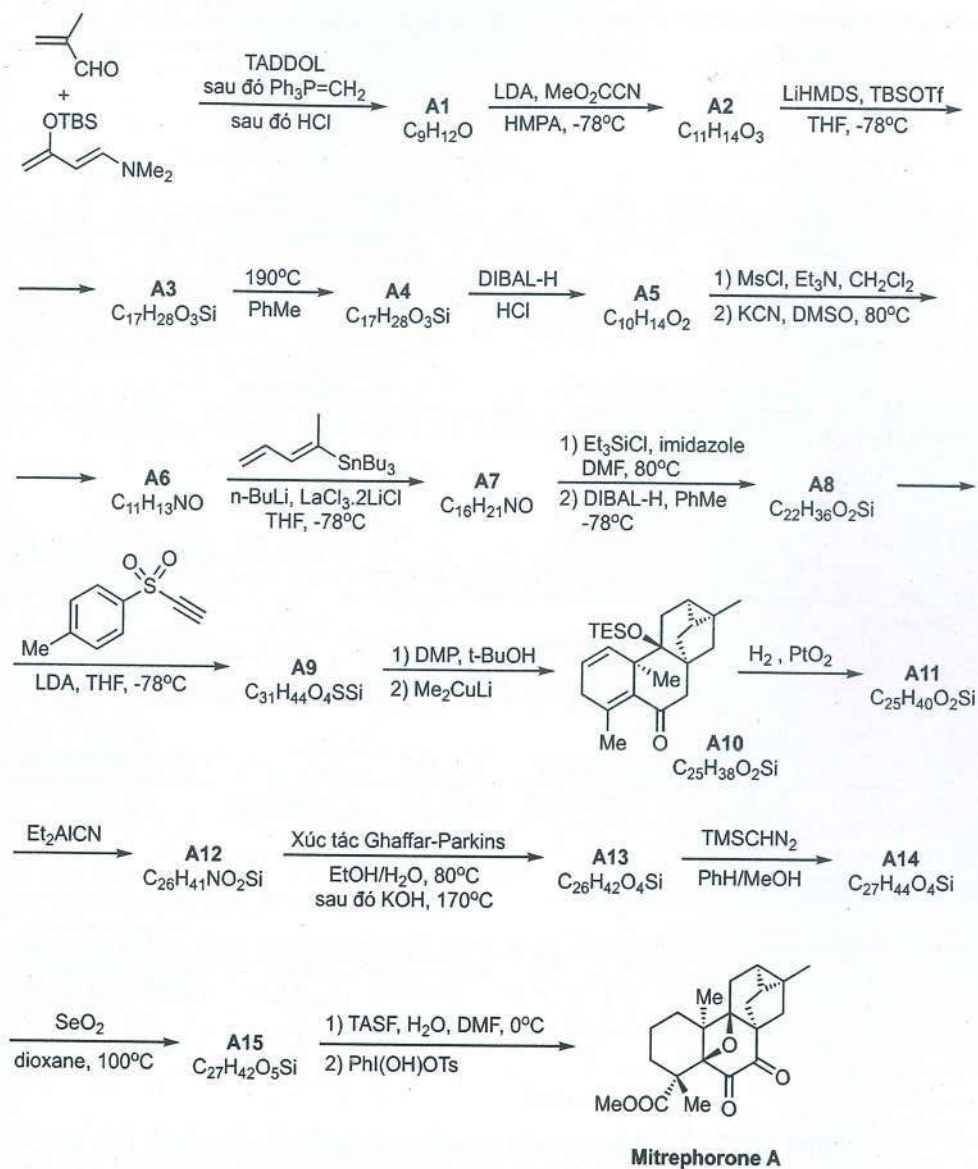
Một phần sơ đồ tổng hợp guanacastepene N được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ A1 đến A16.

55. Mitrephorone A

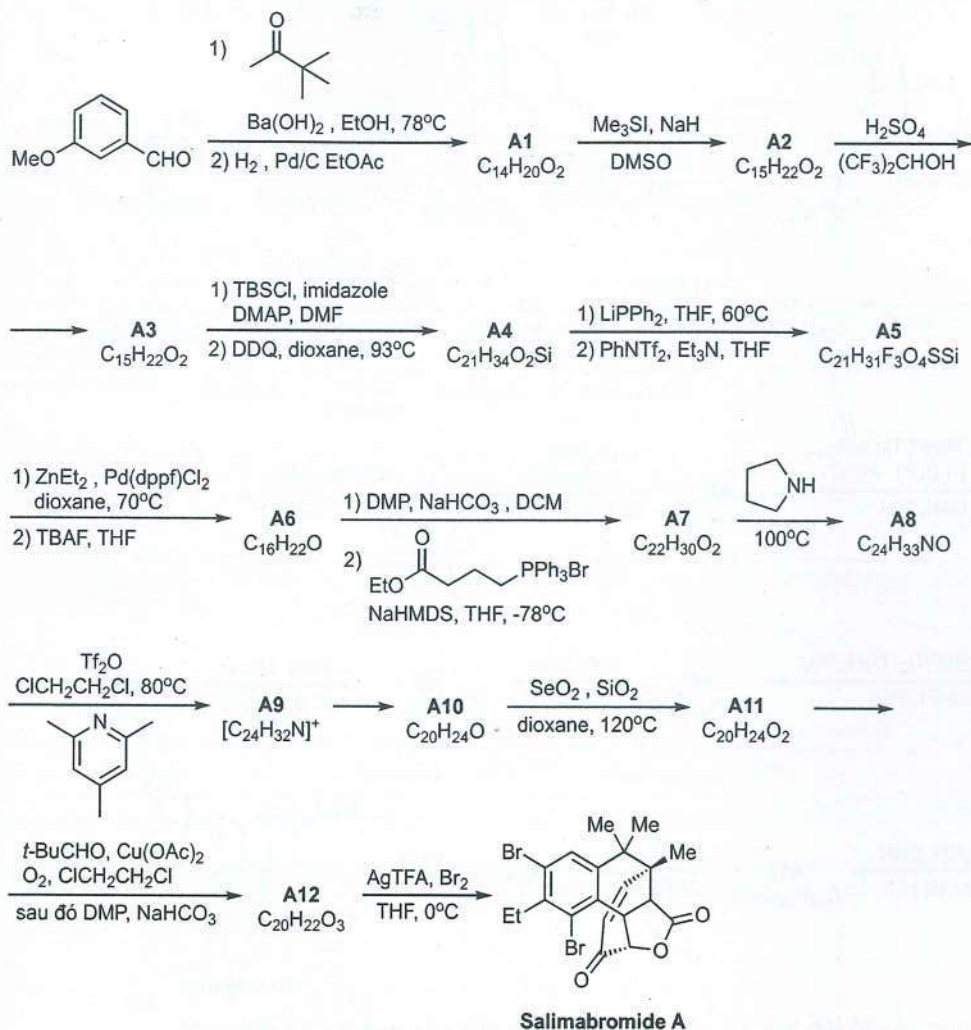
Mitrephorone A là một enttrachylobane diterpene có hoạt tính chống ung thư và kháng khuẩn. Sơ đồ tổng hợp mitrephorone A được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A9**, và **A11** đến **A15**. Đề xuất cơ chế phản ứng hình thành mitrephorone A từ **A15**.

56. Salimabromide A

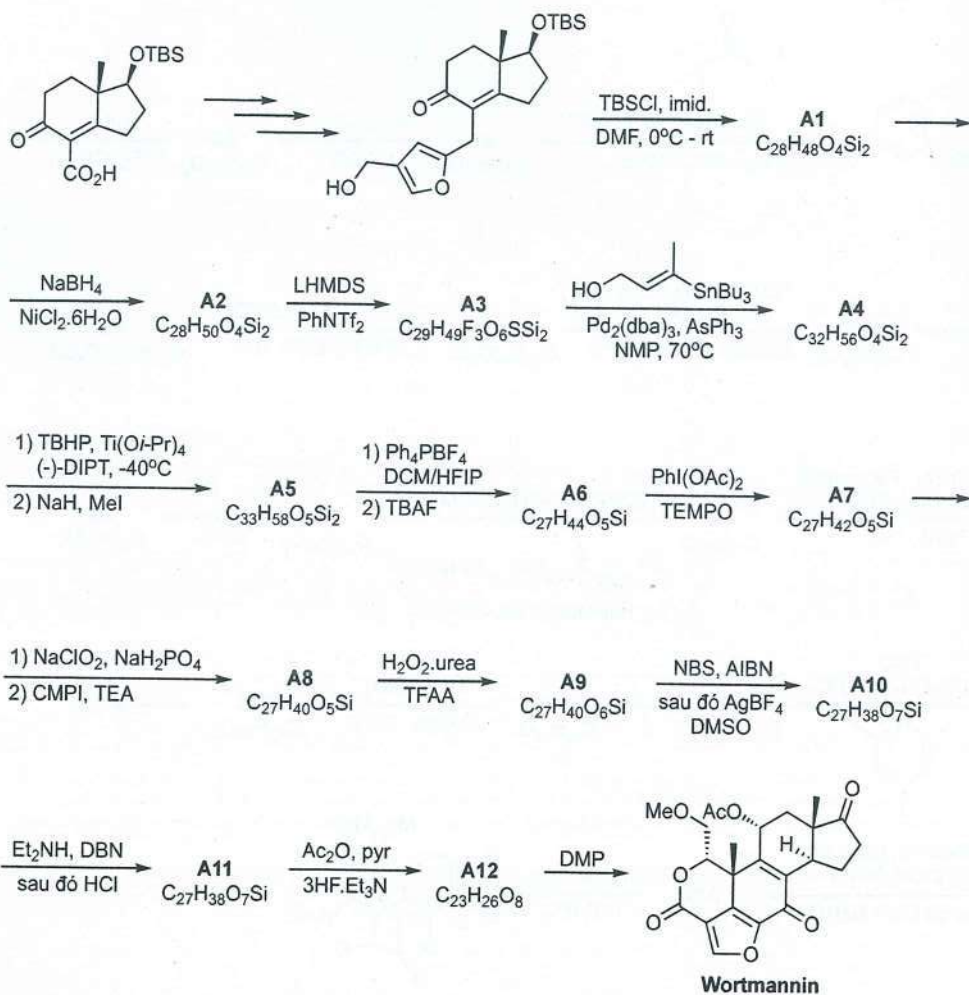
Salimabromide A là một loại kháng sinh polyketide trước đây đã được phân lập từ vi khuẩn *Enhygromyxa salina*, và khung tetracyclic có cấu trúc cứng nhắc và nhóm chức đặc của nó là chưa từng có trong tự nhiên. Salimabromide A được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A12**.

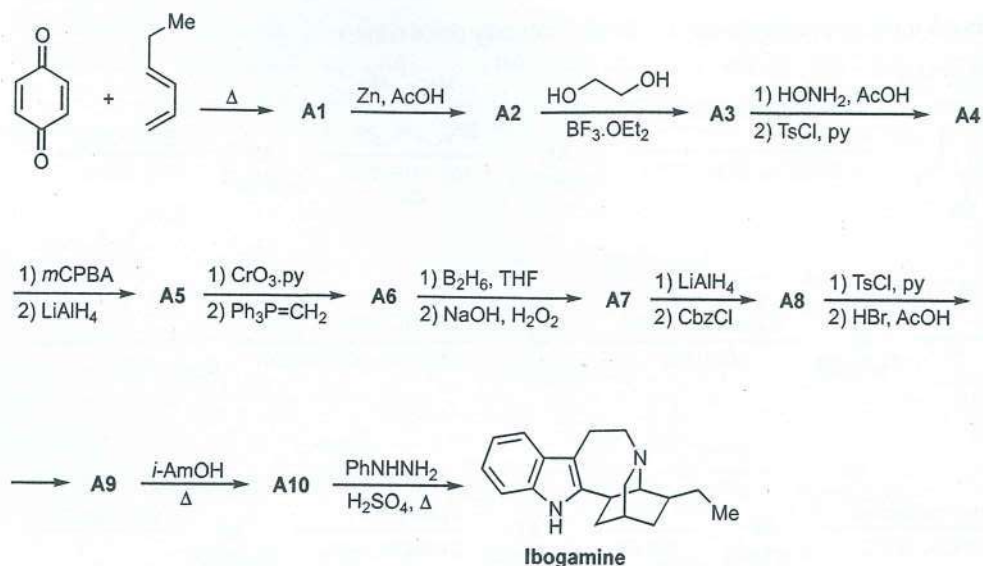
57. Wortmannin

Wortmannin, một chất chuyển hóa steroid của nấm *Penicillium funiculosum*, *Talaromyces wortmannii*, là chất ức chế cộng hóa trị không đặc hiệu của phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Sơ đồ tổng hợp wortmannin được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A12**.

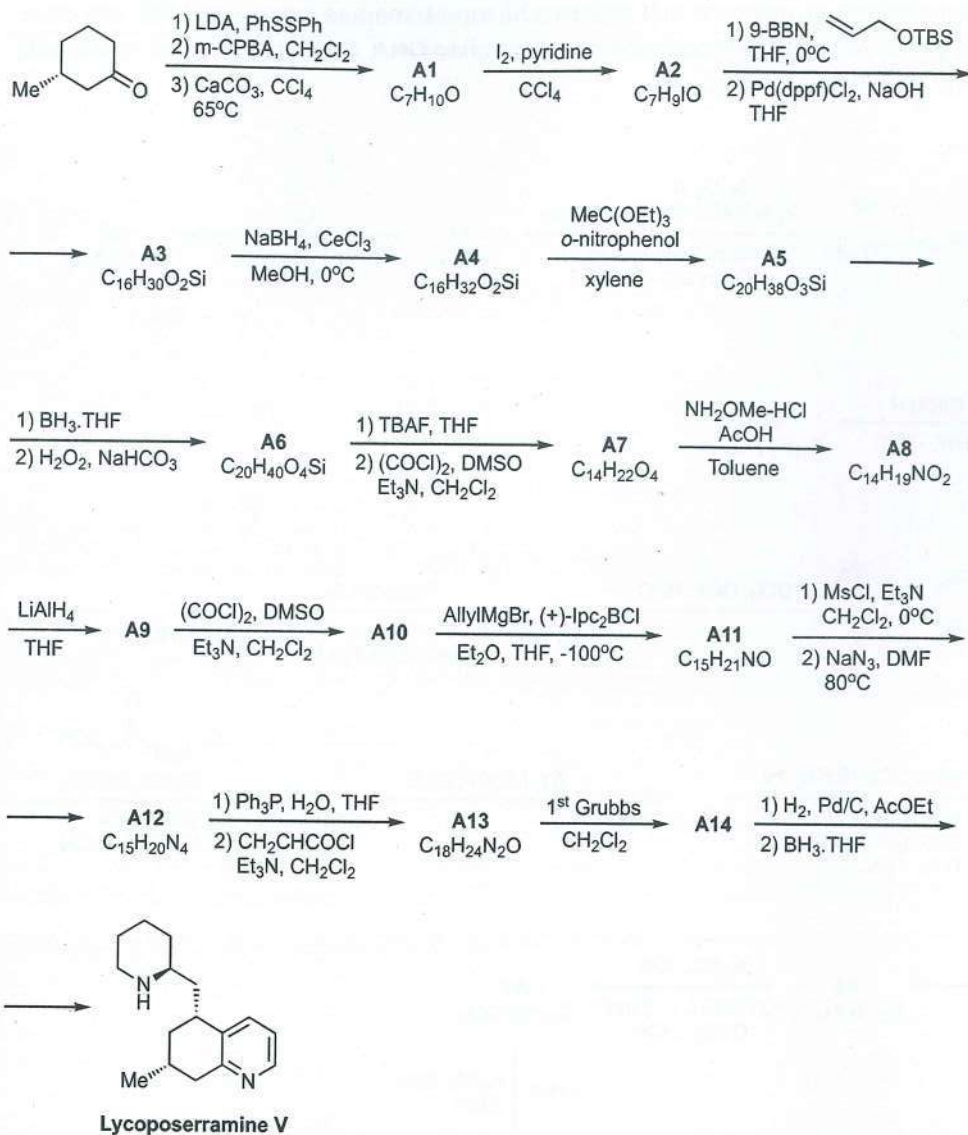
43. Ibogamine



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A10**. Đề xuất cơ chế phản ứng chuyển hoá **A10** thành **Ibogamine**.

59. Lycoposerramine V

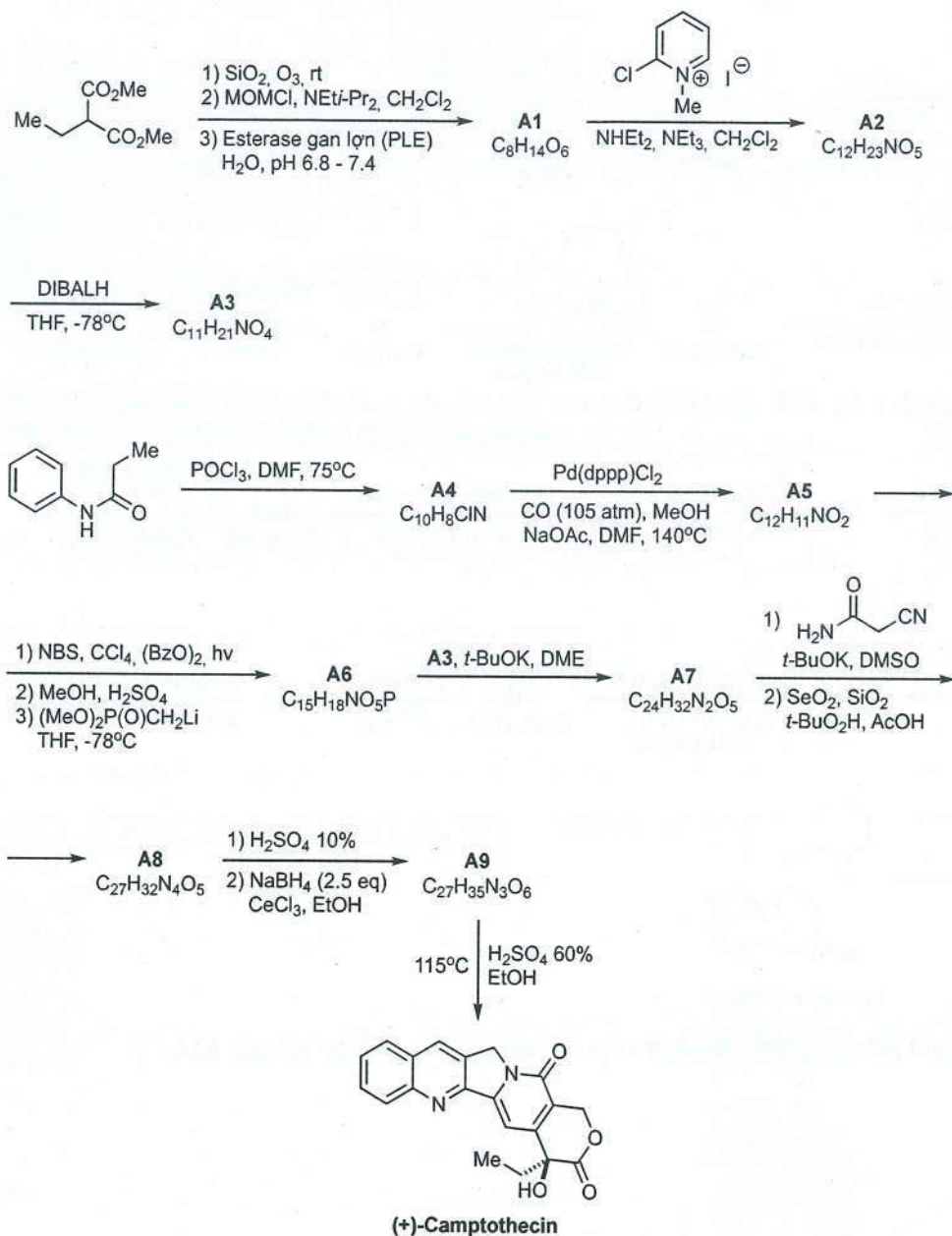
Lycoposerramine V là một loại alkaloid được phân lập từ *Lycopodium serratum*. Sơ đồ tổng hợp Lycoposerramine V được trình bày dưới đây.



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A14**.

60. Camptothecin

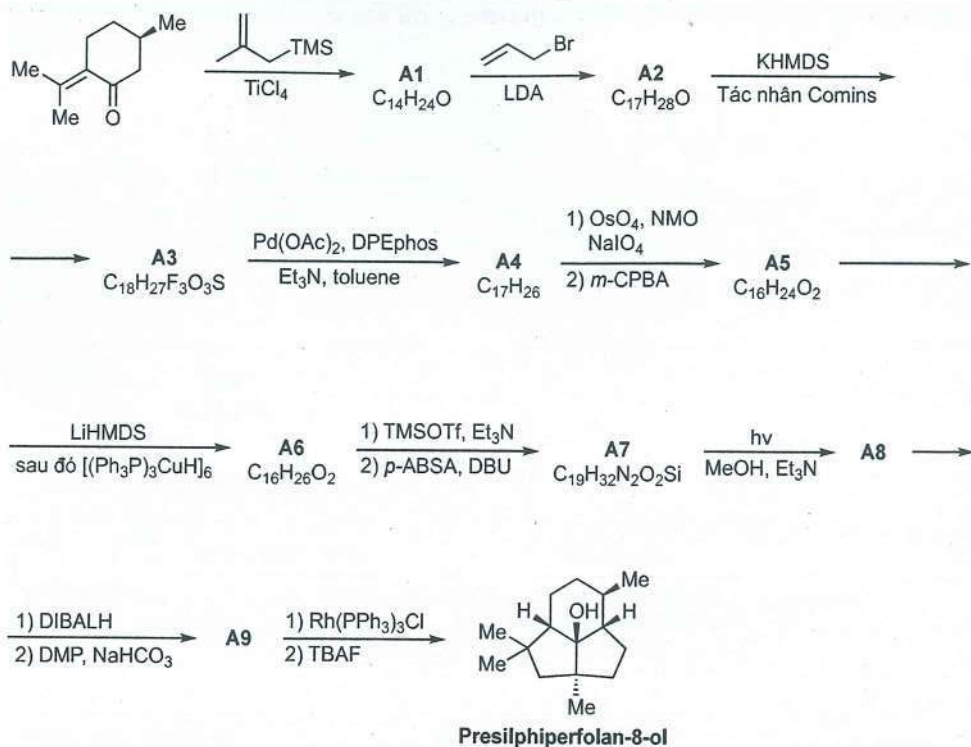
Camptothecin đã chứng minh hoạt động chống ung thư mạnh mẽ trong các thử nghiệm lâm sàng sơ bộ nhưng cũng có độ hòa tan thấp và phản ứng có hại của thuốc. Camptothecin được cho là một chất ức chế topoisomerase mạnh, can thiệp vào chức năng thiết yếu của topoisomerase trong sao chép DNA. Sơ đồ tổng hợp camptothecin được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

61. Presilphiperfolan-8-ol

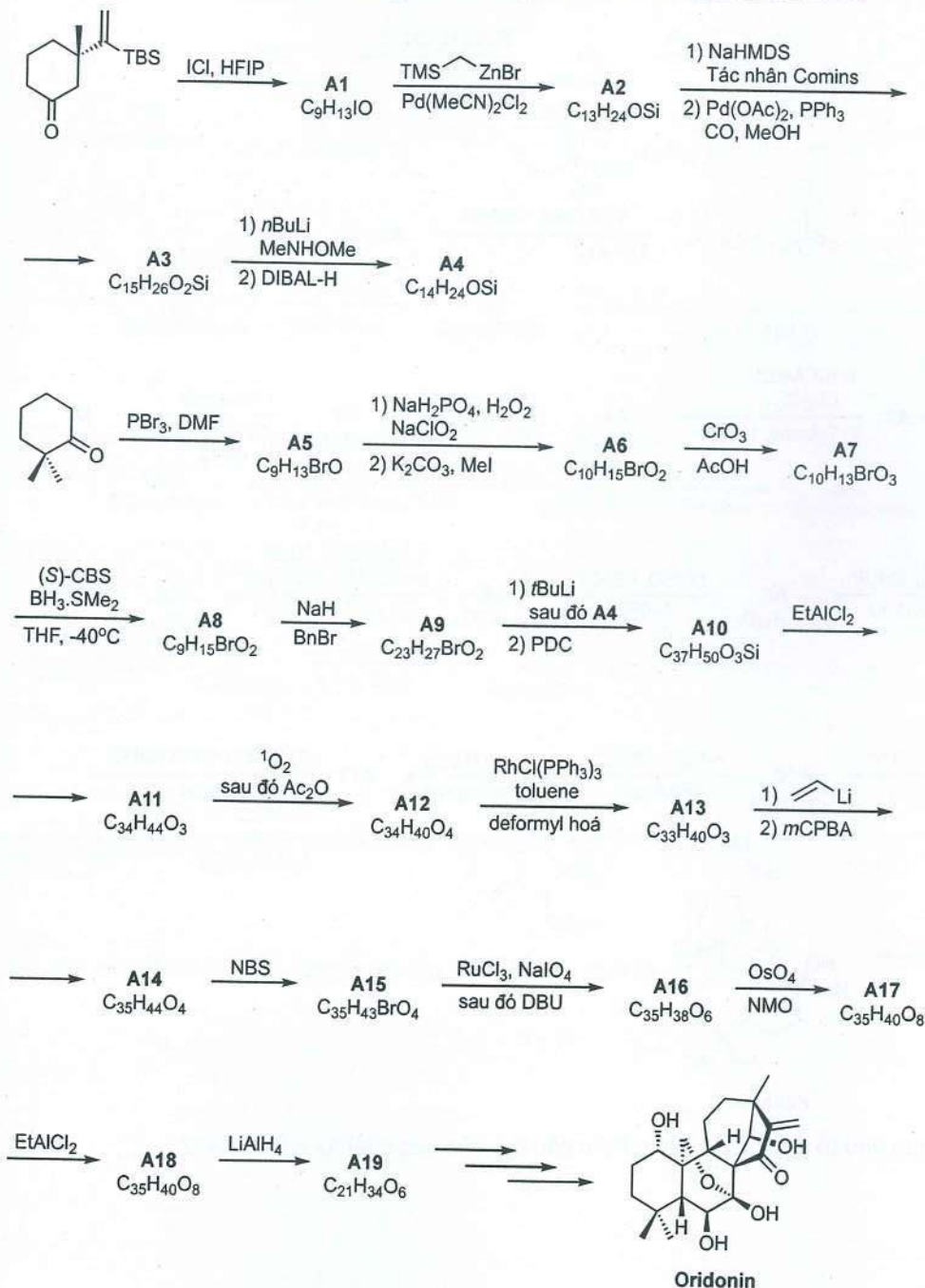
Presilphiperfolan-8-ol là một hợp chất hóa học thuộc nhóm sesquiterpene. Nó thường được tìm thấy trong tự nhiên như một phần của tinh dầu của một số loại thực vật. Sơ đồ tổng hợp presilphiperfolan-8-ol được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

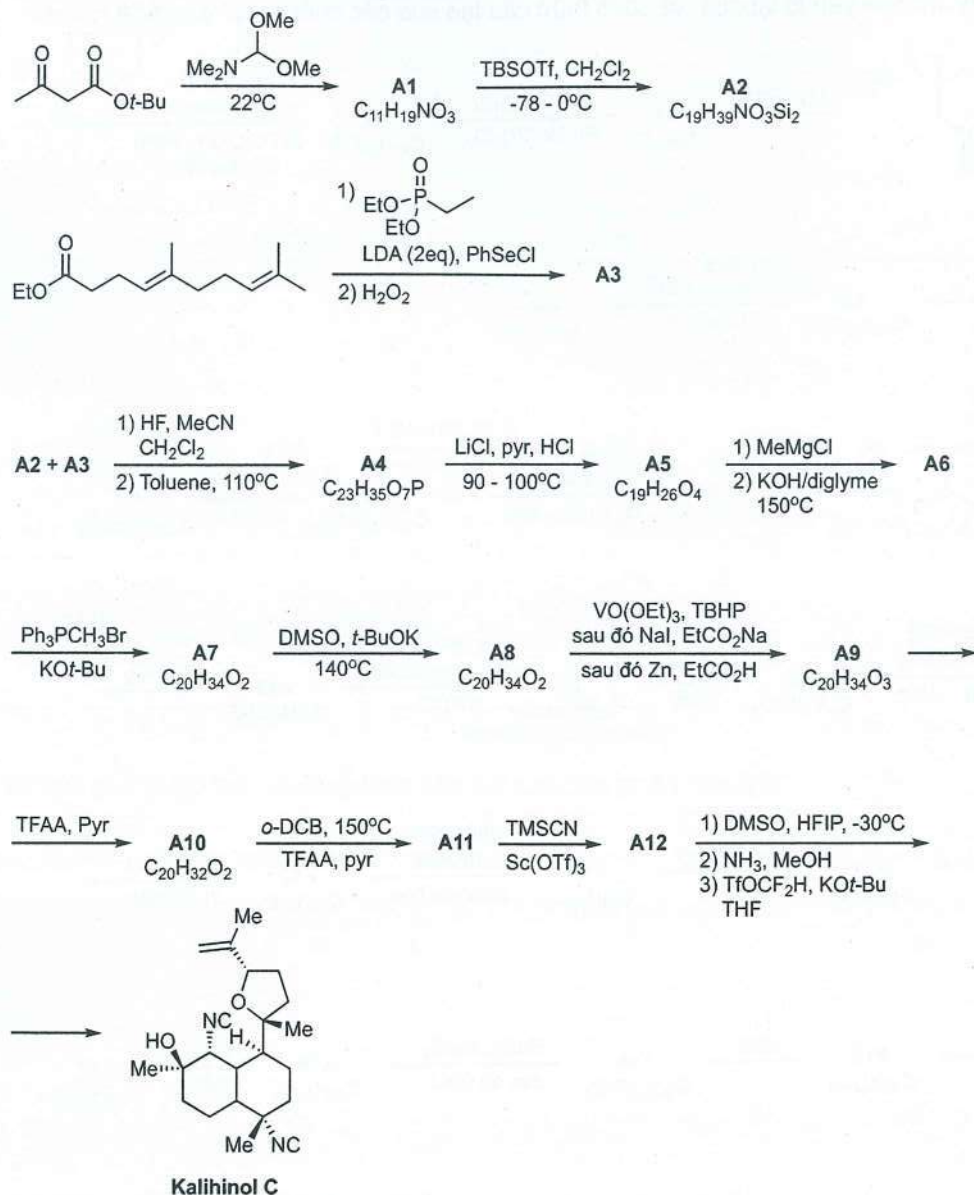
62. Oridonin

Oridonin là thành phần hoạt chất chính của *Rabdosia rubescens*, một loại thuốc thảo dược chống viêm không kê đơn thường có ở Trung Quốc. Oridonin cũng có tác dụng chống nhiều loại tế bào ung thư. Một sơ đồ tổng hợp Oridonin được thể hiện dưới đây. Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A19**.



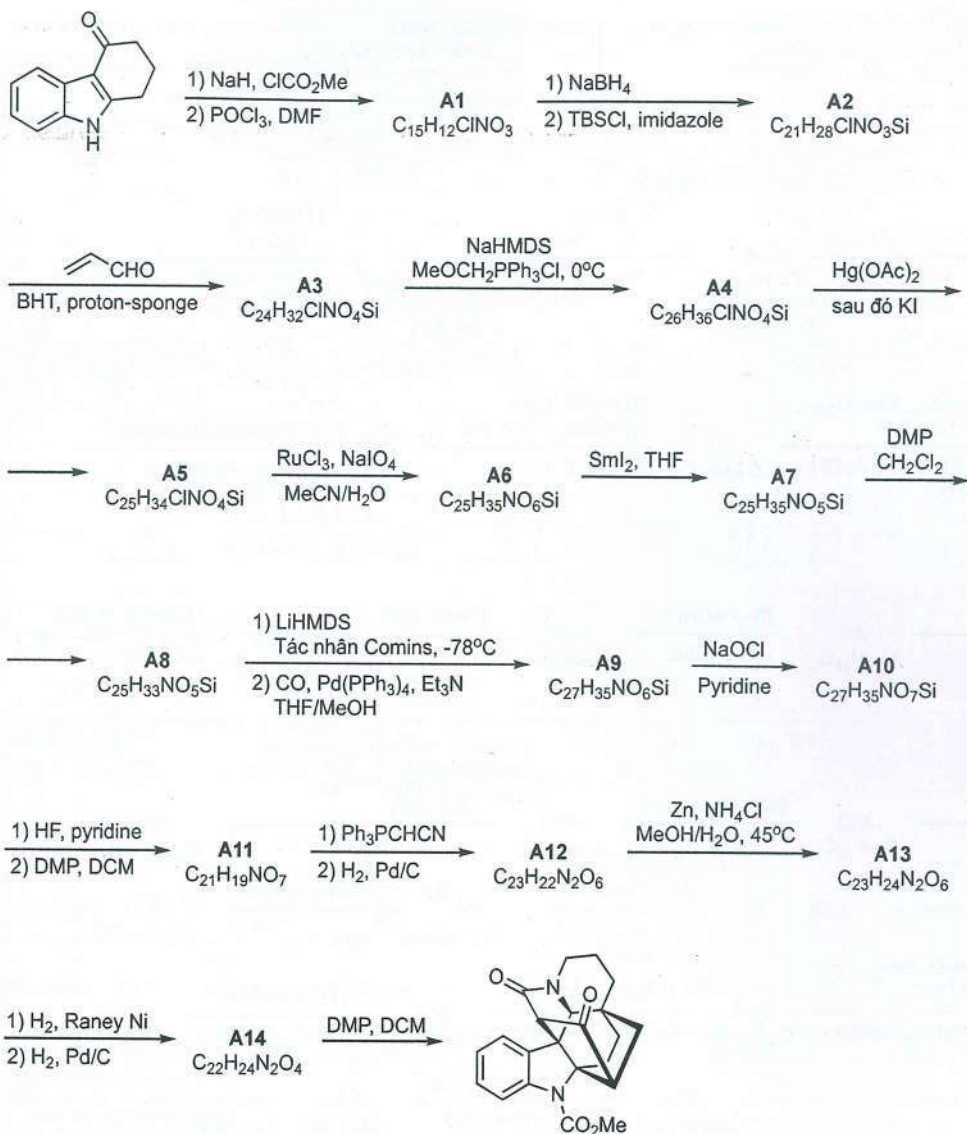
63. Kalihinol C

Kalihinol C, được Scheuer và các cộng sự phân lập vào năm 1984 từ loài bọt biển *Acanthella* sp., là thành viên của họ diterpenoid biển có nhiều chức năng được gọi là kalihinanes. Kalihinol C được tổng hợp theo sơ đồ sau:



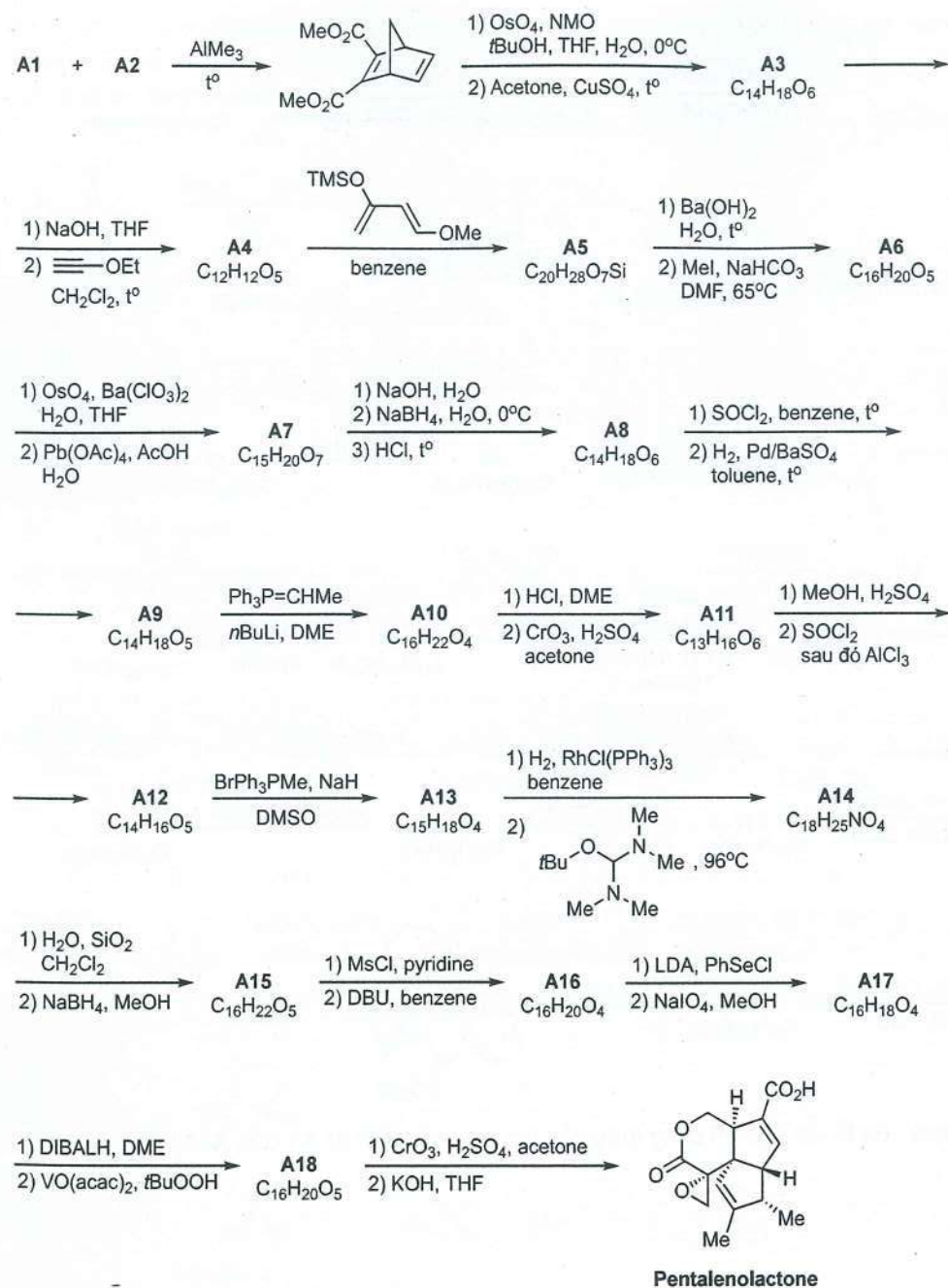
Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A12**.

64. N-Carbomethoxy-10,22-dioxokopsane



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A14**.

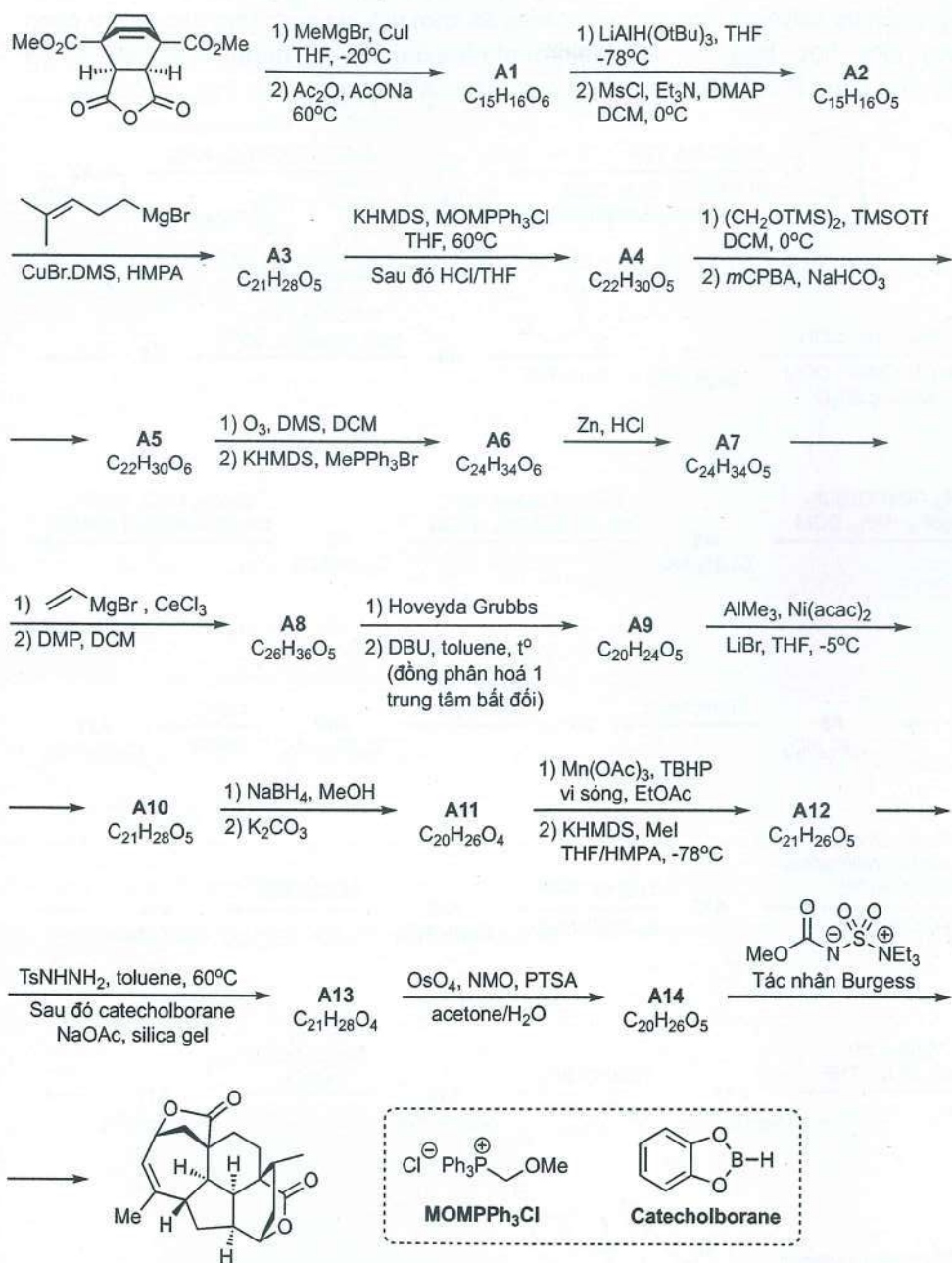
65. Pentalenolactone



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A18**.

66. Mannolide C

Sơ đồ tổng hợp (+)-mannolide C, một diterpenoid loại cephalotane hình bát có độ căng cao được trình bày dưới đây.

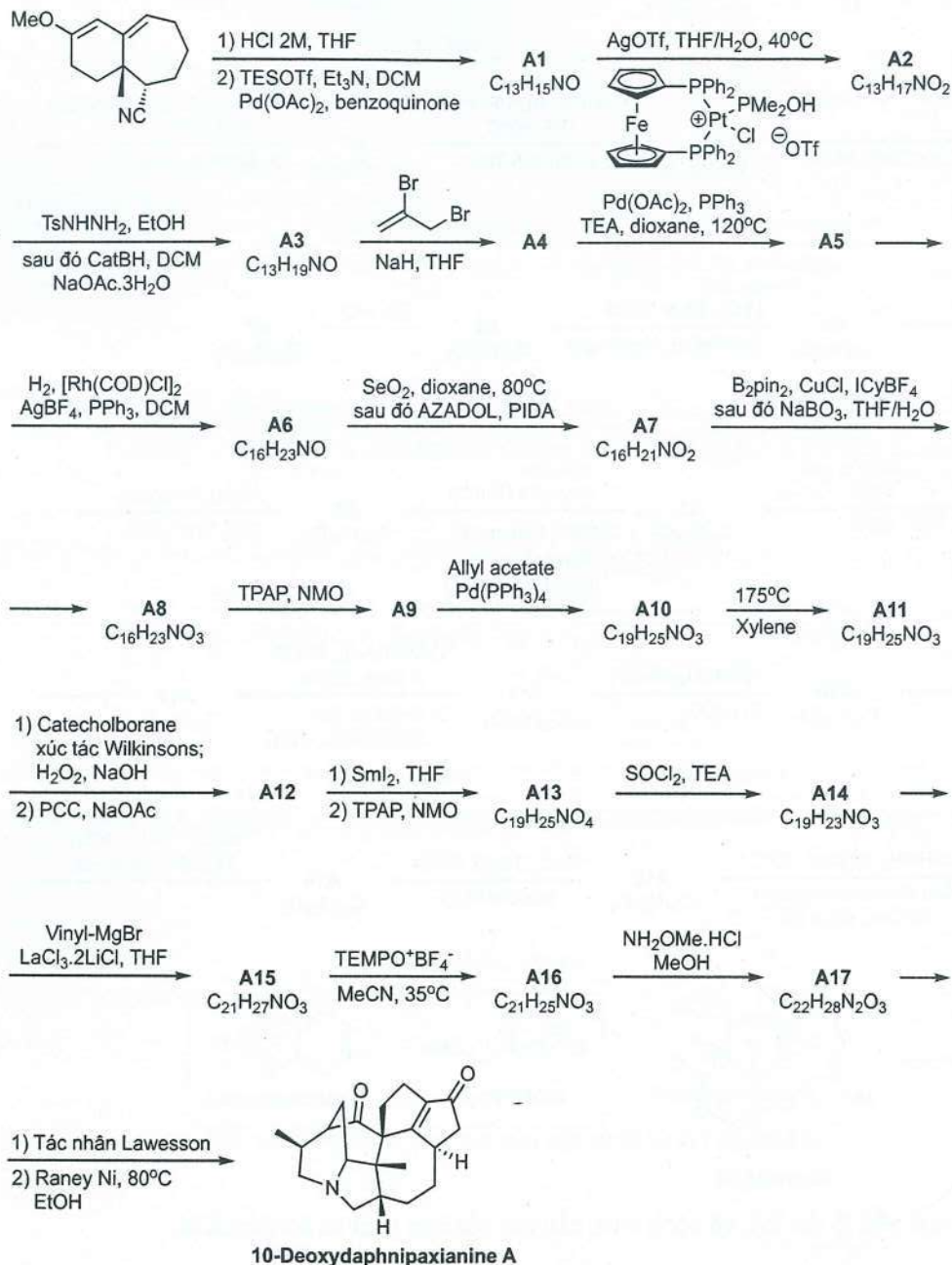


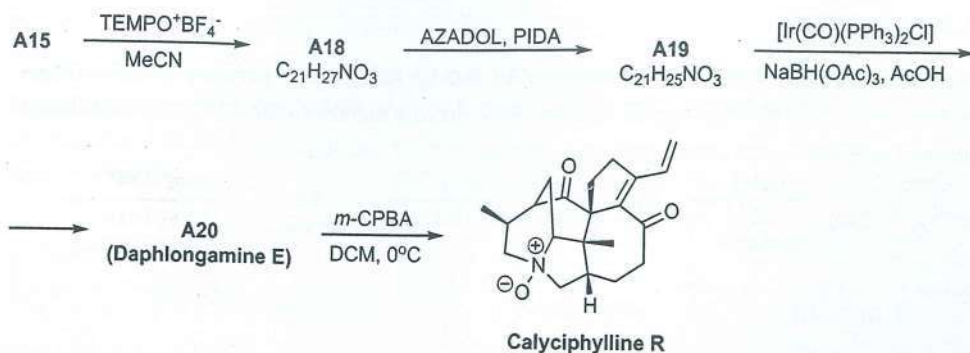
Mannolide C

Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A14**.

67. Calyciphylline R

Có hơn 350 loại alkaloid Daphniphyllum có bộ khung phức tạp, đa vòng và thường gắn cùng với các đặc điểm sinh học đa dạng và thú vị. Trong họ sản phẩm tự nhiên này, phân họ calyciphylline loại A tiêu biểu đã khơi dậy sự quan tâm đặc biệt từ cộng đồng tổng hợp hữu cơ. **10-deoxydaphnipaxianine A**, **daphlongamine E** và **calyciphylline R** là 3 alkaloid calyciphylline loại A được tổng hợp theo sơ đồ sau.

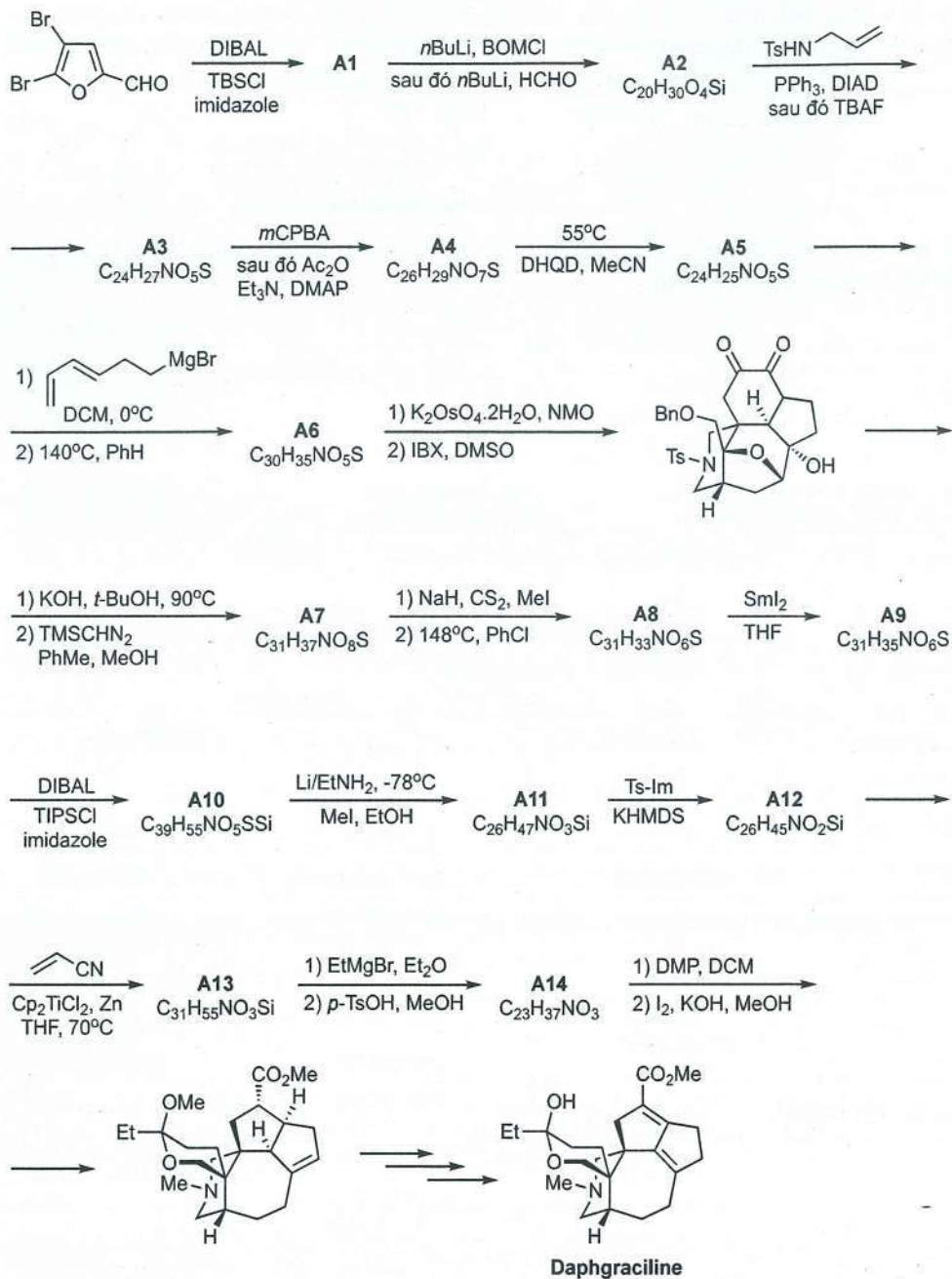




Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A20**. Biết **A9** có liên kết hydrogen nội phân tử.

68. Daphgraciline

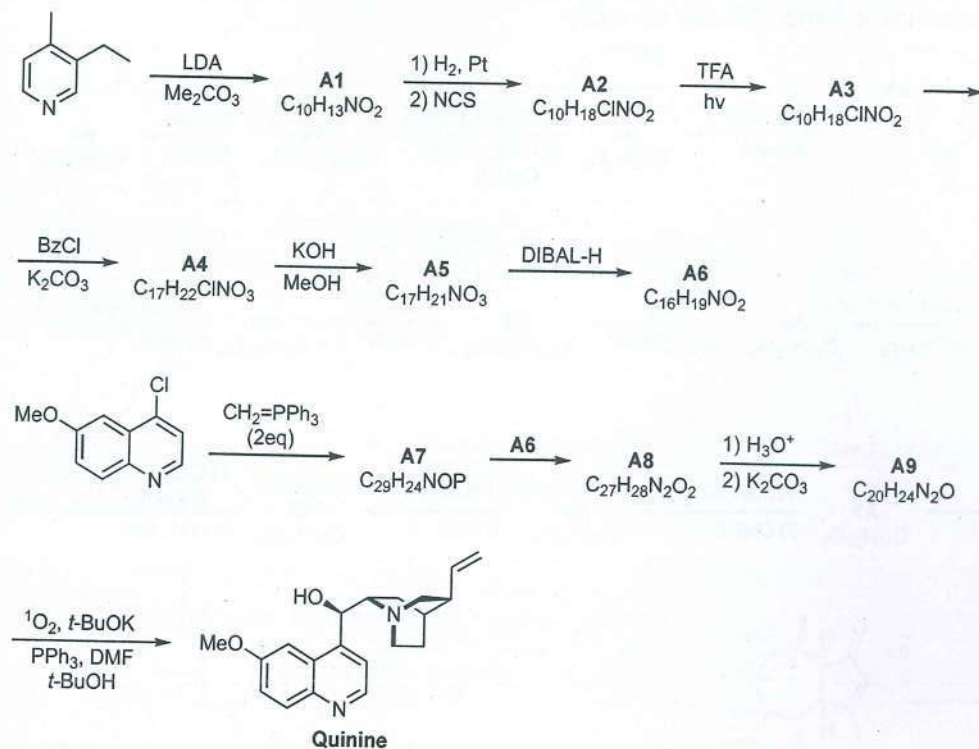
Daphgraciline yuzurine alkaloid được phân lập từ loài *Daphniphyllum gracile* Gage thường xanh ở New Guinea. Sơ đồ tổng hợp daphgraciline được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A14**.

69. Quinine

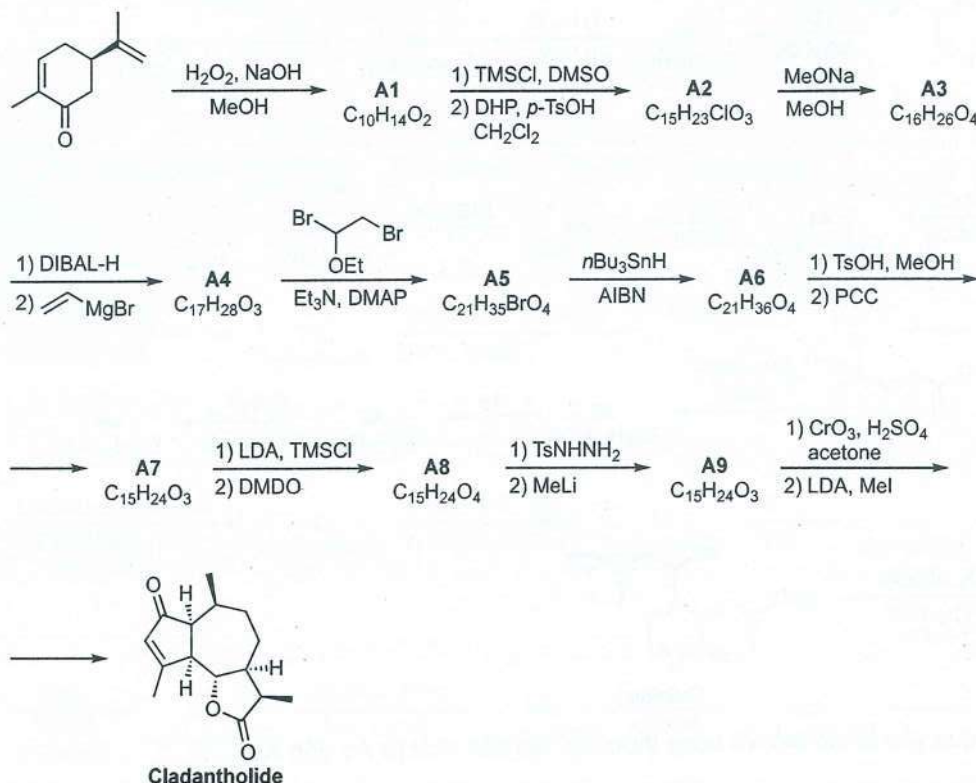
Quinine là một loại thuốc dùng để điều trị sốt rét và bệnh babesiosis. Các tác dụng này cũng bao gồm điều trị cả sốt rét do *Plasmodium falciparum* có khả năng kháng chloroquine khi thuốc artesunate không có sẵn. Quinine được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

70. Cladantholide

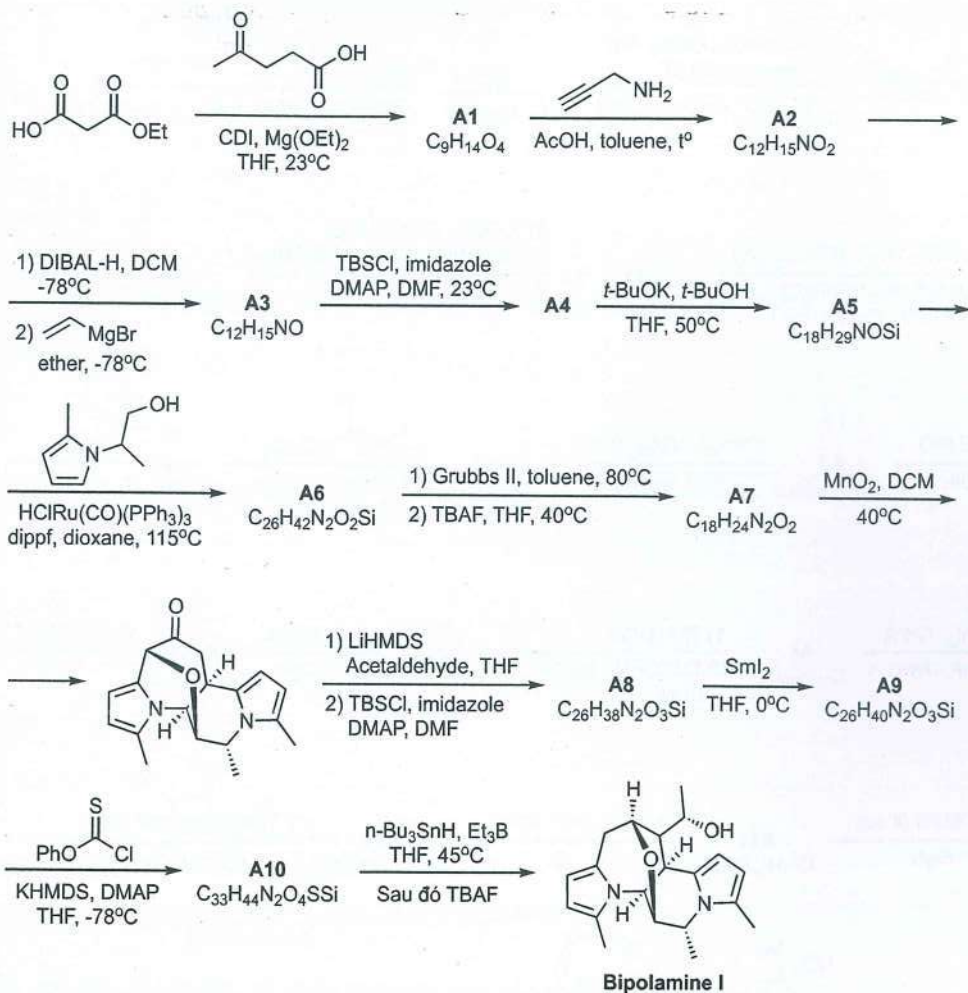
Cladantholide là một hợp chất hóa học thuộc nhóm sesquiterpenoid, là những hợp chất tự nhiên thường có trong tinh dầu của nhiều loại thực vật. Sesquiterpenoid, bao gồm cladantholide, được biết đến với cấu trúc phức tạp và nhiều hoạt động sinh học, chẳng hạn như đặc tính kháng khuẩn, kháng nấm và diệt côn trùng. Sơ đồ tổng hợp cladantholide được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A9**.

71. Bipolamine I

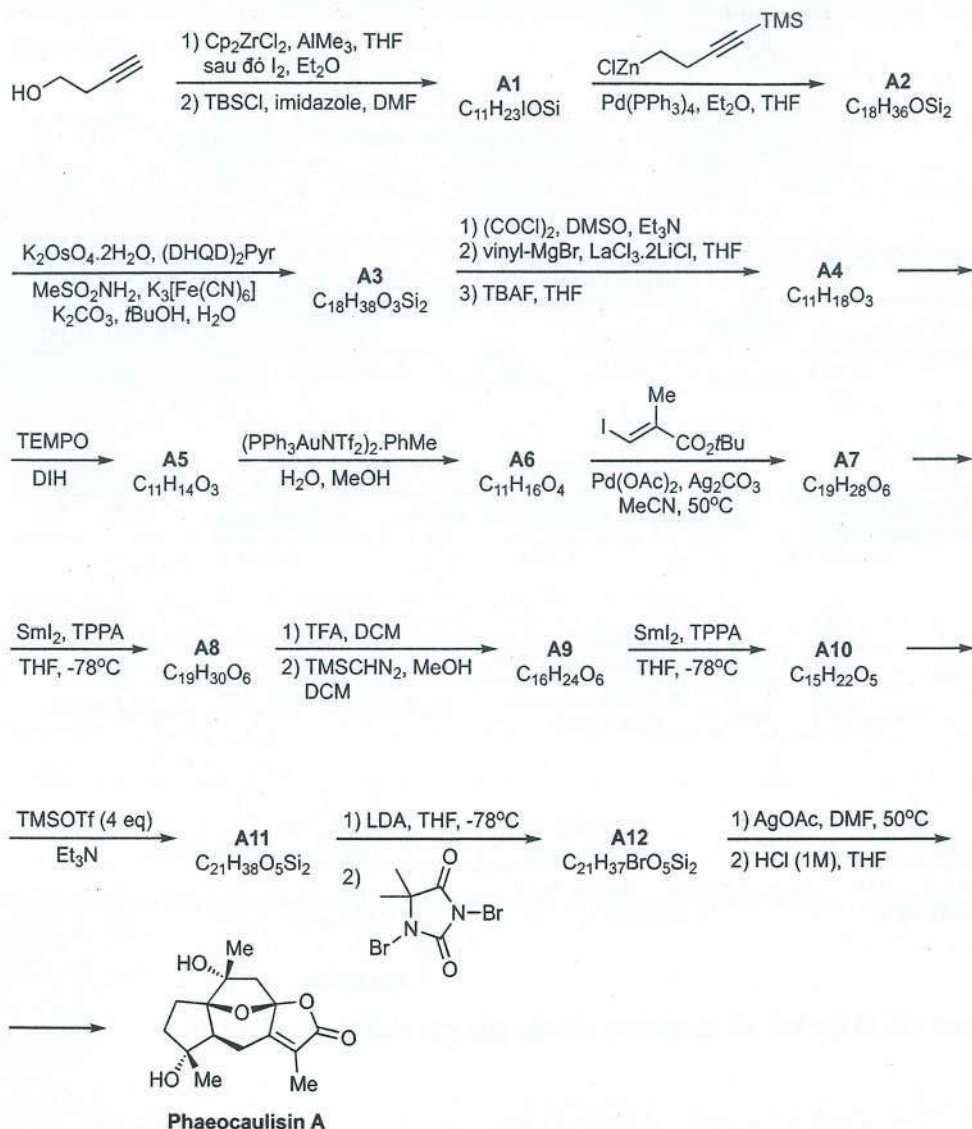
Các indolizidine alkaloid đã là mục tiêu của các nghiên cứu về hóa học và sinh học trong nhiều thập kỷ, gần đây nhất là sự phân lập được phân lớp chứa curvulamine và bipolamine polypyrrole. Bipolamine I được tổng hợp chọn lọc lập thể theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A10**.

72. Phaeocaulisin A

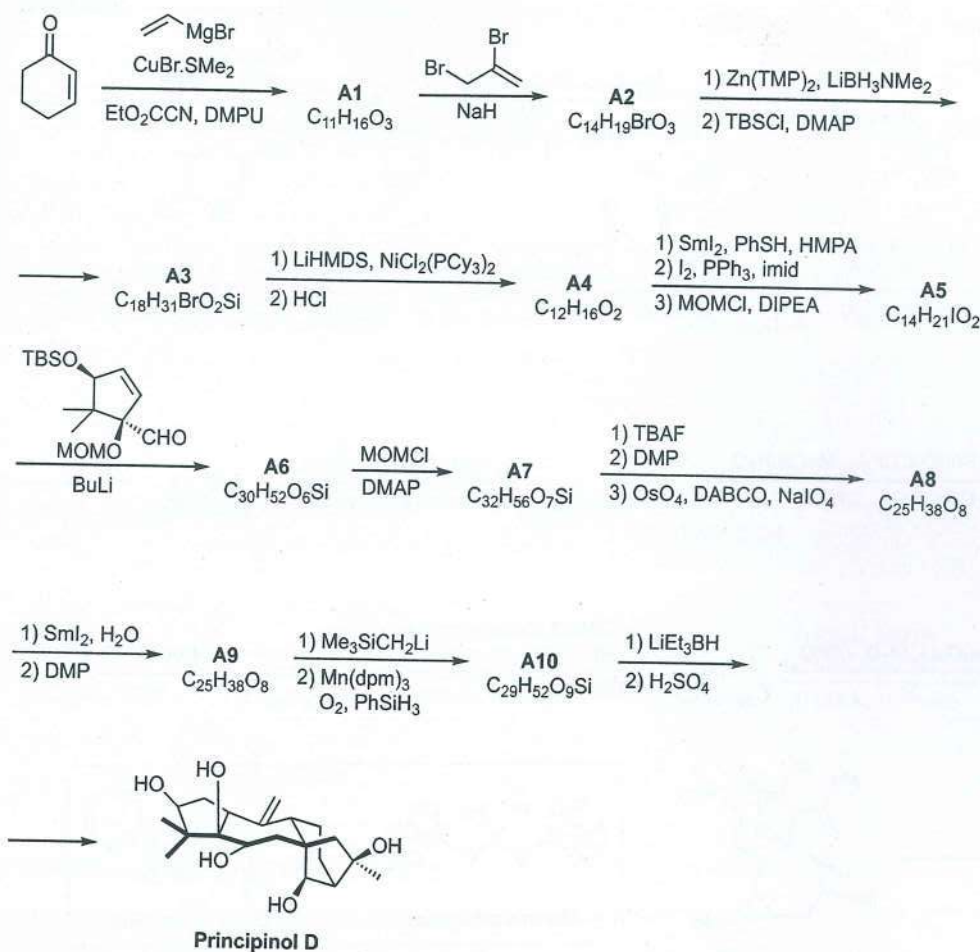
Phaeocaulisin A được phân lập từ *Curcuma phaeocaulis*, một loại thực vật có hoa của Trung Quốc thuộc họ gừng, đã được chứng minh là có hoạt tính chống ung thư đầy hứa hẹn. Phaeocaulisin A được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A12**.

73. Principinol D

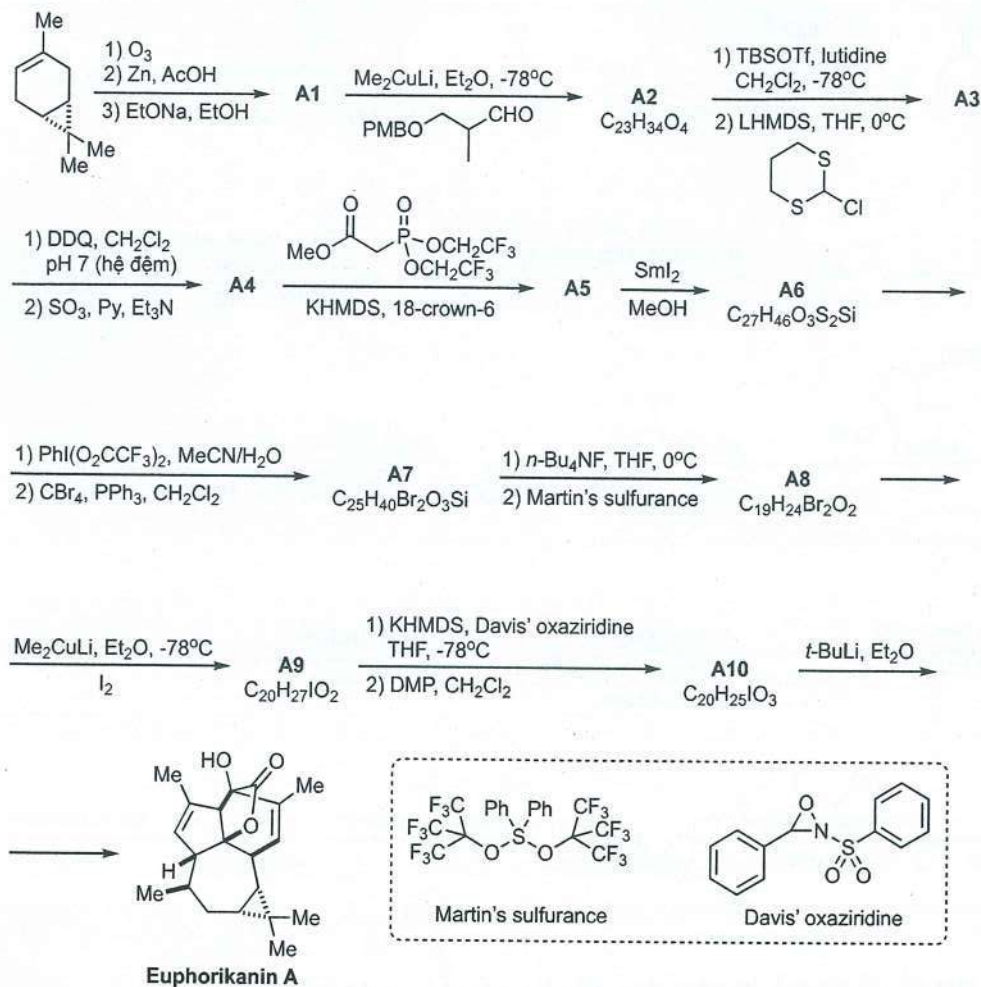
Principinol D thường được nghiên cứu về lợi ích sức khỏe tiềm ẩn và vai trò của chúng trong cơ chế phòng vệ của thực vật. Sơ đồ tổng hợp principinol D được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A10**.

74. Euphorikanin A

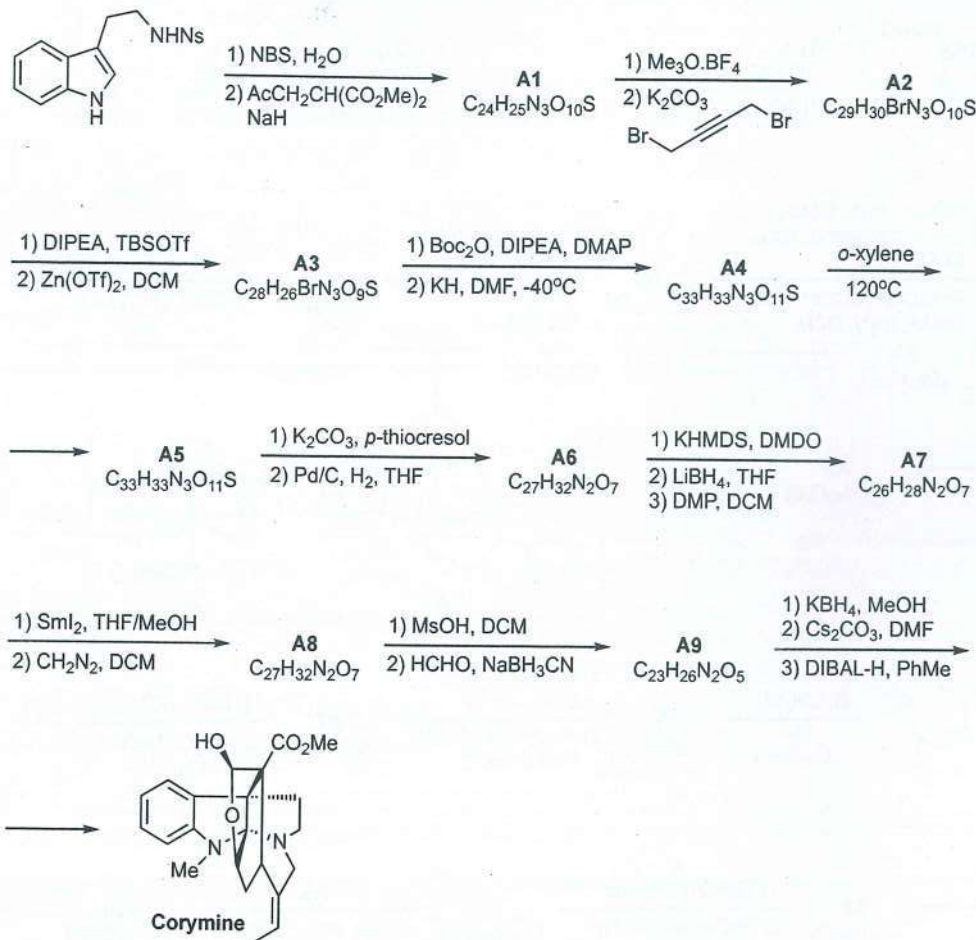
Euphorikanin A, được phân lập từ rễ cây thảo mộc mọc nước *Euphorbia kansui* của Trung Quốc, cho thấy khả năng tái kích hoạt HIV tiềm ẩn. Sơ đồ tổng hợp euphorikanin A được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A10.

75. Corymine

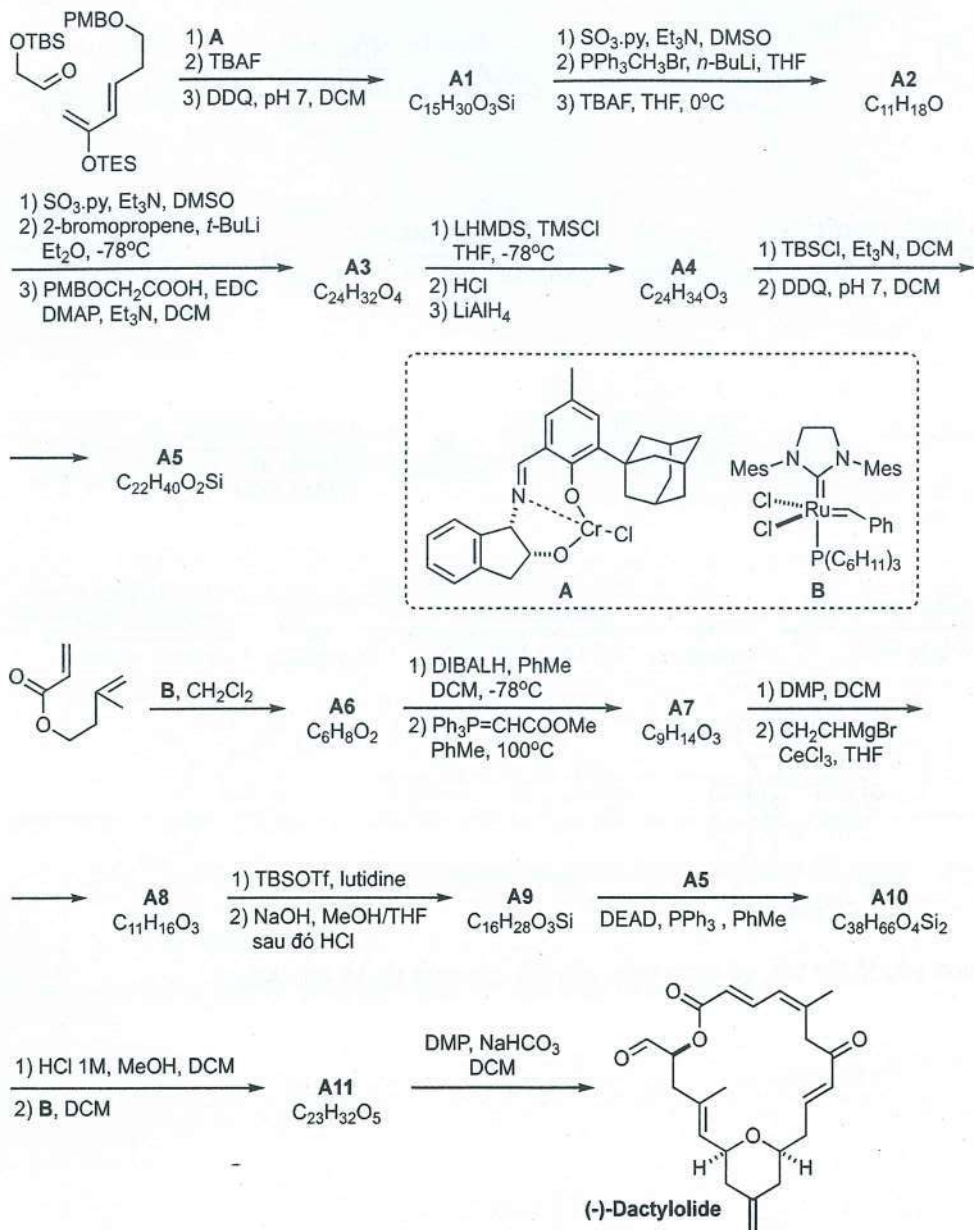
Corymine, còn được gọi là NSC381080, là một ancaloit tự nhiên được tìm thấy trong *Hunteria zeylanica*. Hợp chất này hoạt động như một chất đối kháng glycine và do đó có thể được phân loại là chất độc thần kinh. Sơ đồ tổng hợp corymine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

76. Dactylolide

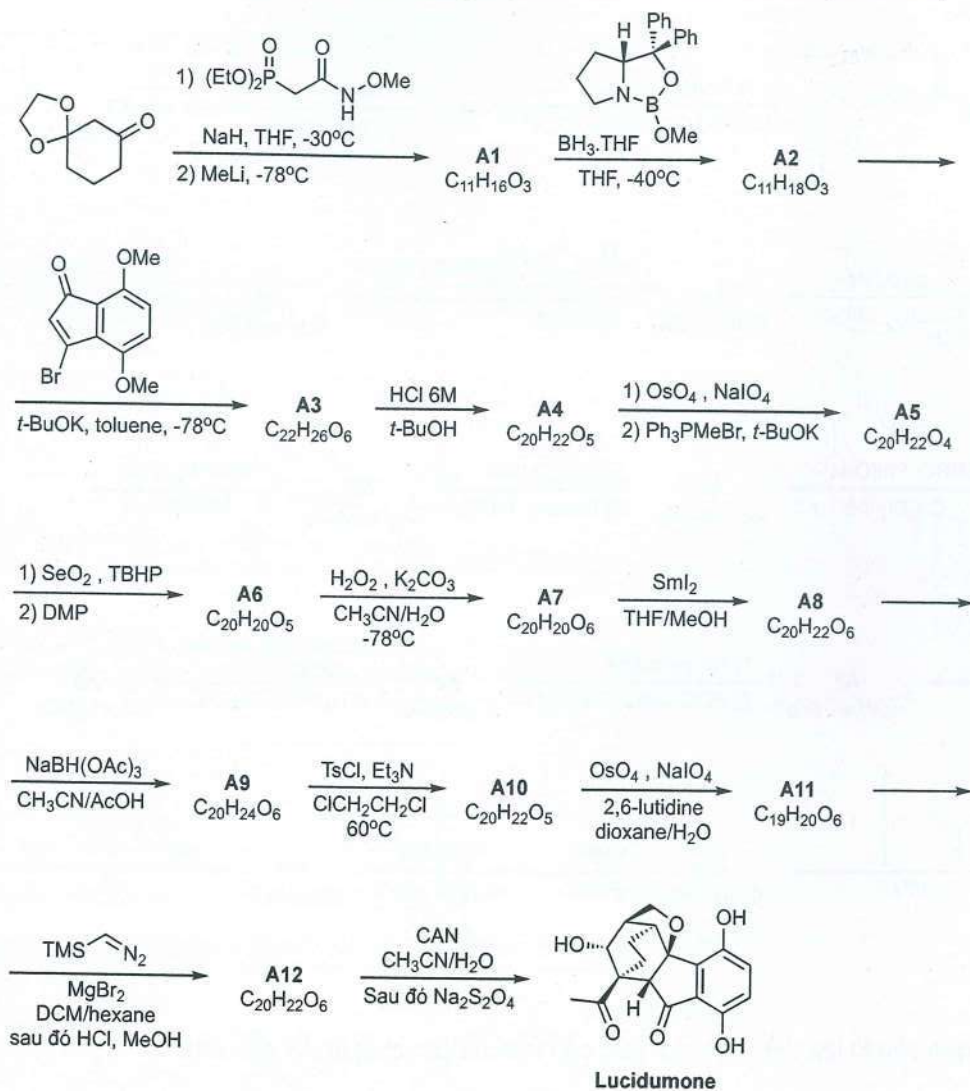
Dactylolide là một hợp chất tự nhiên thuộc nhóm lactone, cụ thể là macrolactone. Nó đã được phân lập từ một số sinh vật biển, bao gồm cả nấm biển. Lactone là este vòng có nhiều hoạt tính sinh học và các hợp chất như dactylolide được quan tâm do có đặc tính dược lý tiềm năng. Sơ đồ tổng hợp dactylolide được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A11.

77. Lucidumone

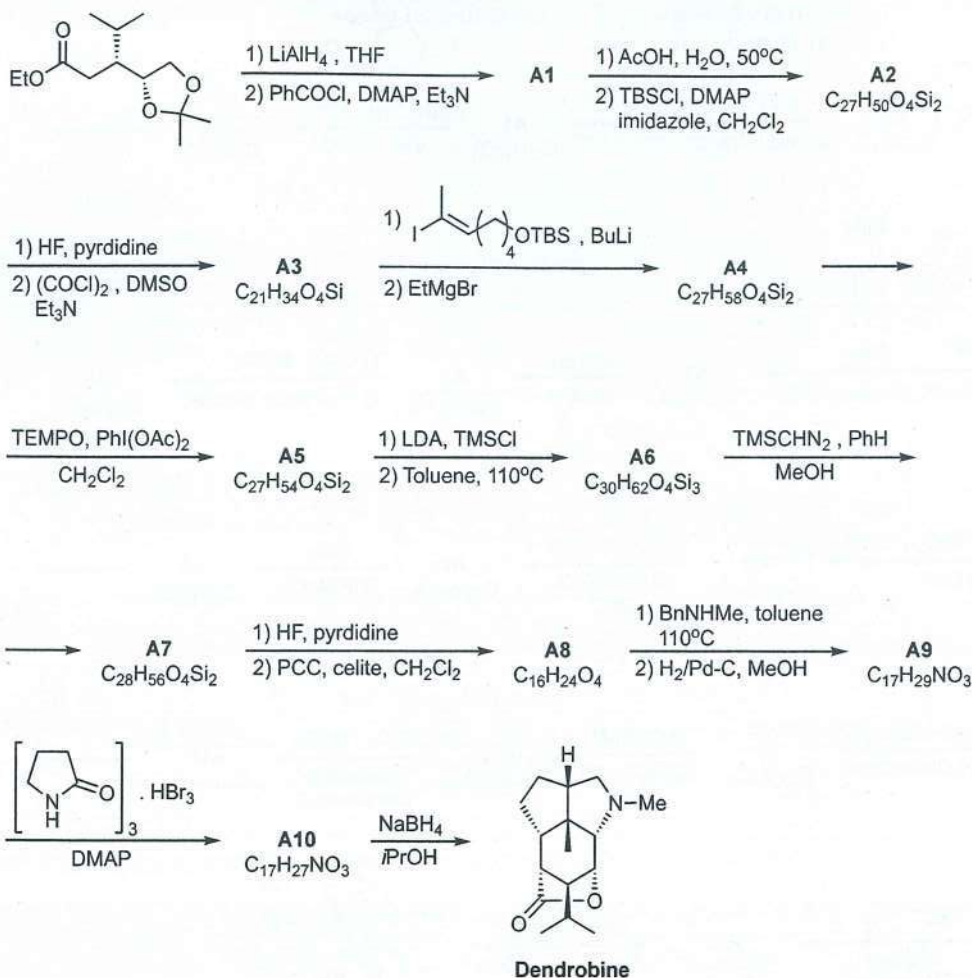
Lucidumone là meroterpenoid được phân lập từ nấm *Ganoderma lucidum*, có hoạt tính ức chế COX-2 chọn lọc. Sơ đồ tổng hợp lucidumone được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** – **A12**.

78. Dendrobine

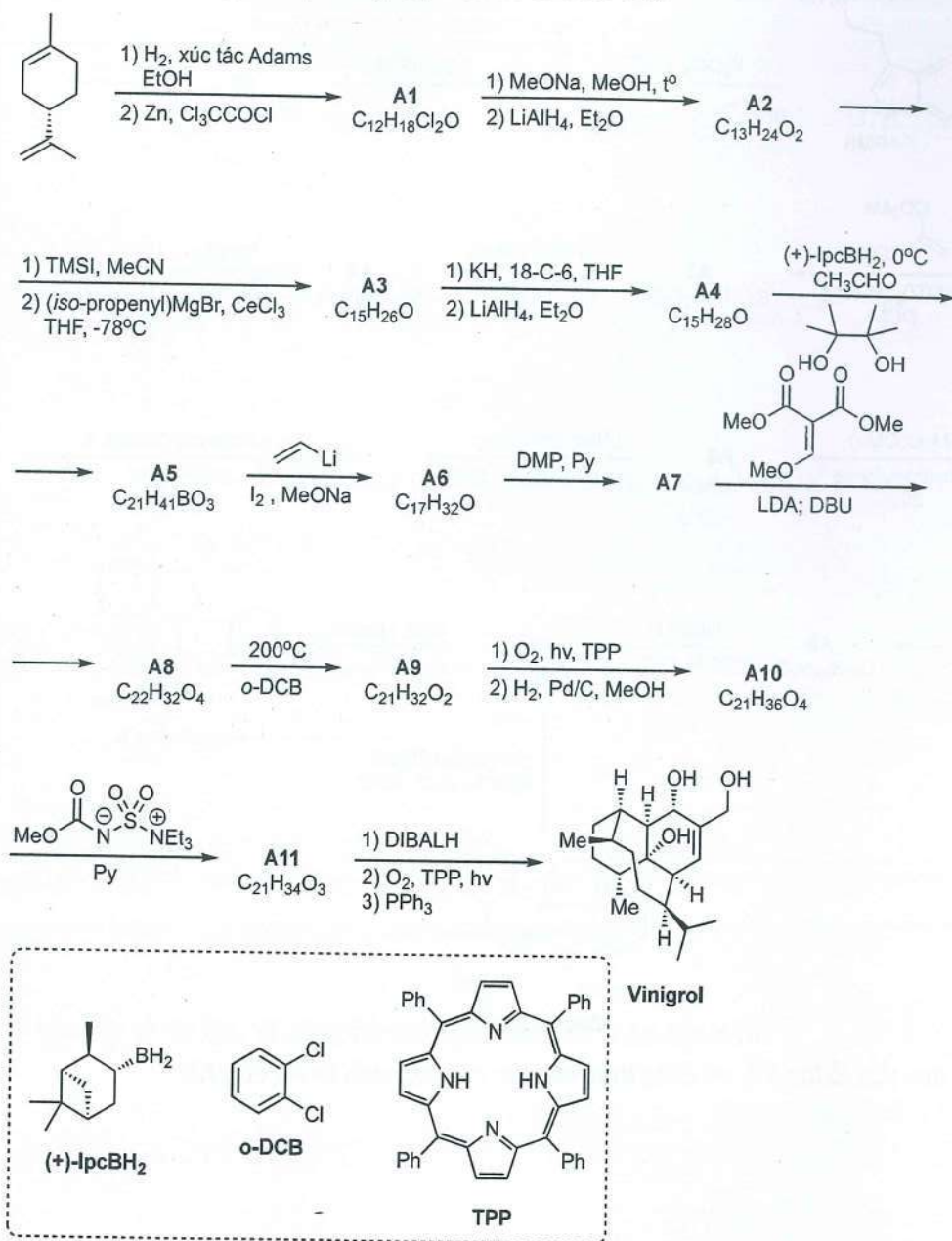
Dendrobine là một alkaloid được tìm thấy trong *Dendrobium nobile*. Khi dùng liều gây tử vong, tử vong thường do co giật. Sơ đồ tổng hợp dendrobine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A10**.

79. Vinigrol

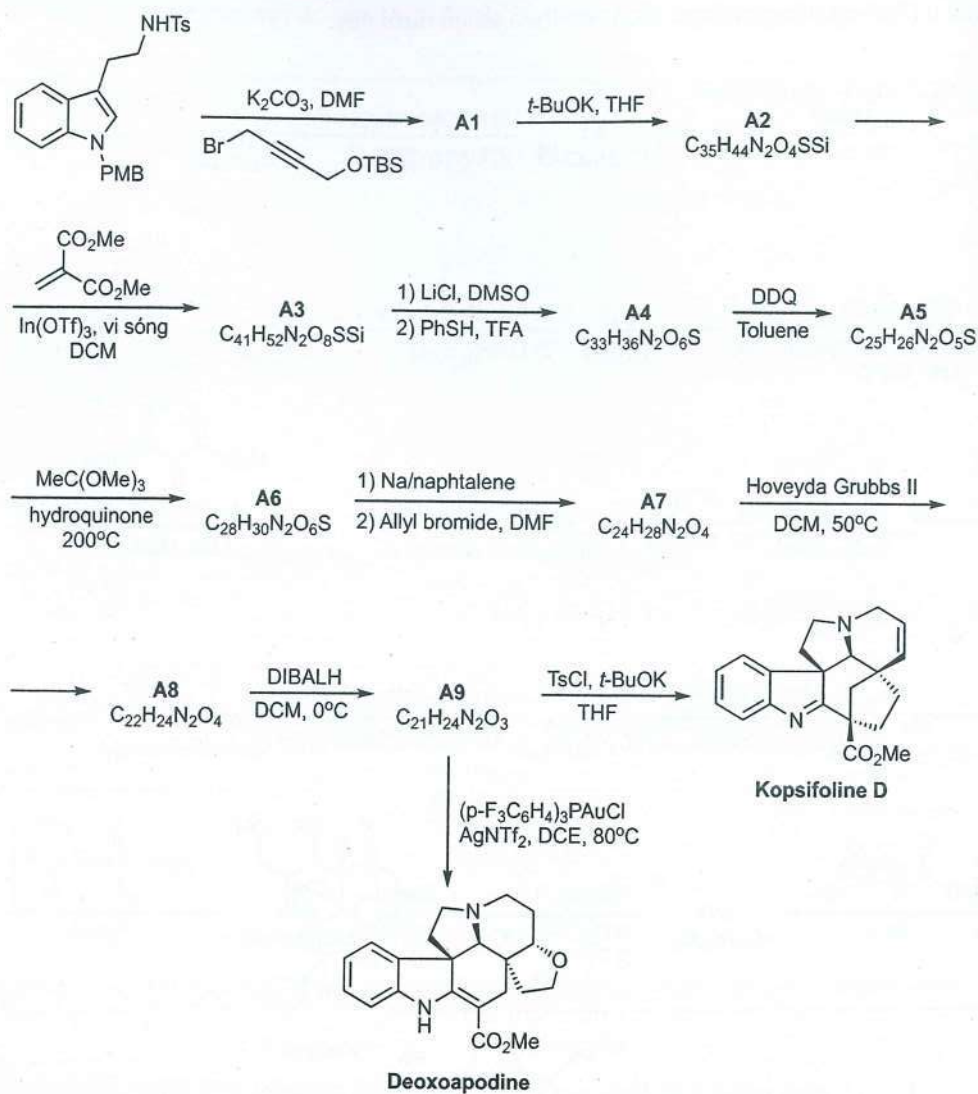
Vinigrol được phân lập từ nấm *Virgaria nigra* F-5408, là chất đối kháng của yếu tố hoại tử khối u (TNF- α). Vinigrol được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây.



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ A1 đến A11. Đề xuất cơ chế chuyển hoá A1 thành A2.

80. Kopsifoline D

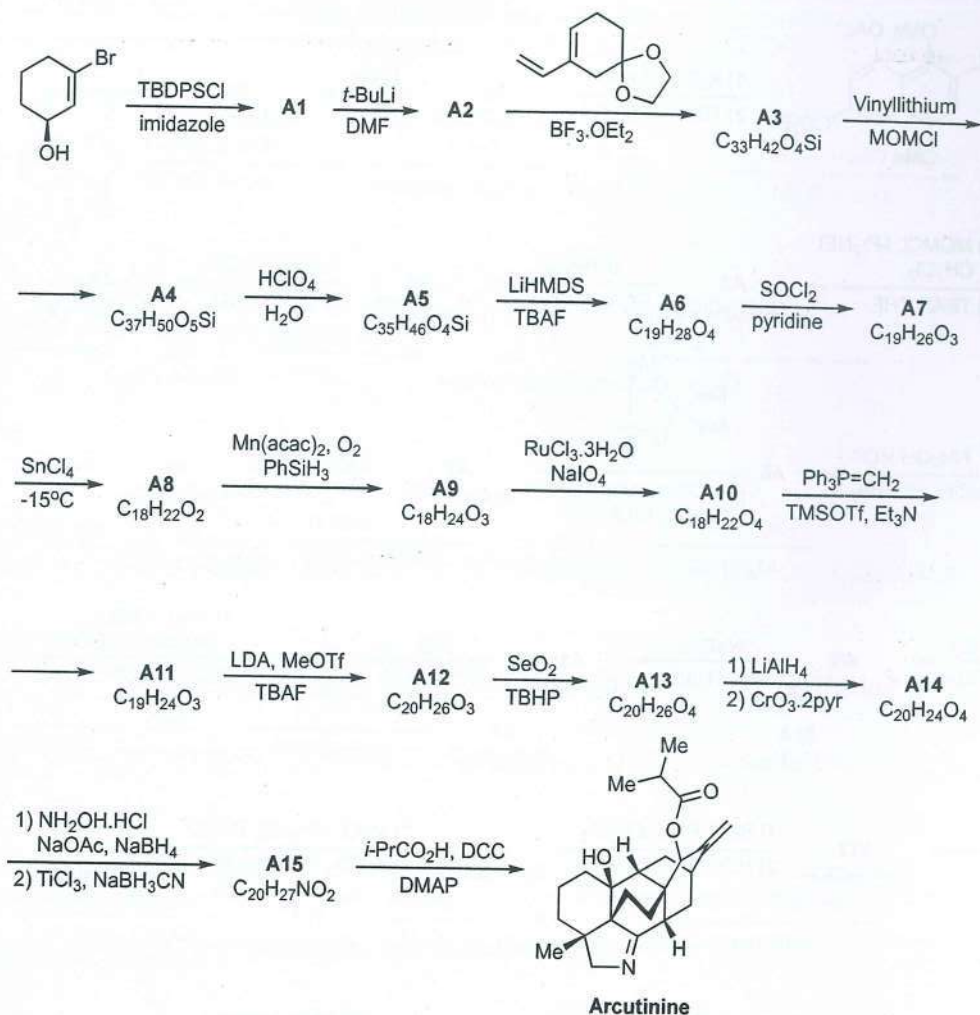
Kopsifoline D được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A9**.

81. Arcutinine

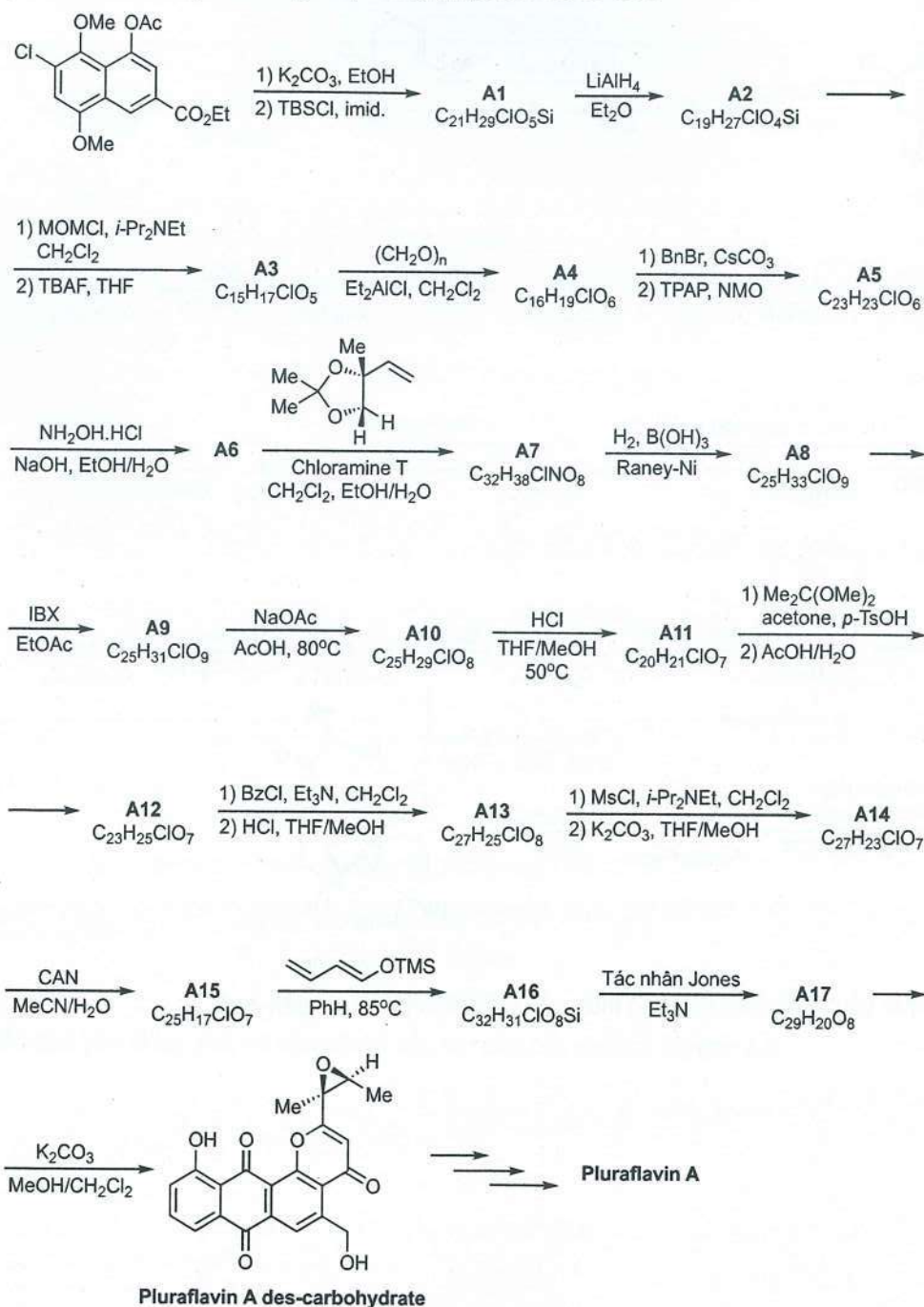
Arcutinine được phân lập từ các bộ phận trên mặt đất của cây bụi có hoa *Aconitum fischeri* var. *arcuatum* (cây thuốc sới). Arcutinine được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A15**.

82. Pluraflavin A des-carbohydrate

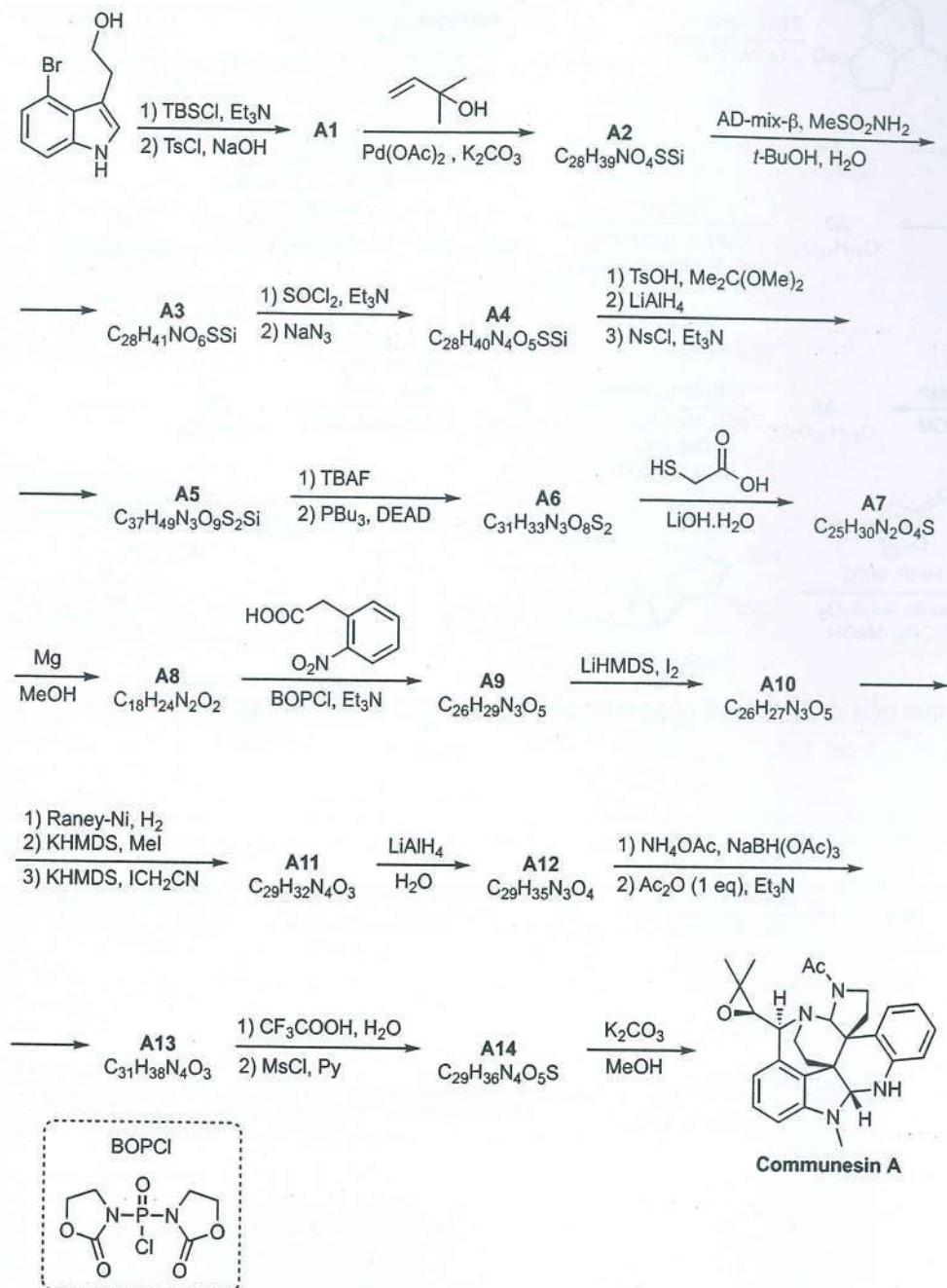
Pluraflavin A des-carbohydrate là một chất trung gian trong quá trình tổng hợp Pluraflavin A. Hợp chất này được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A17**.

83. Communesin A

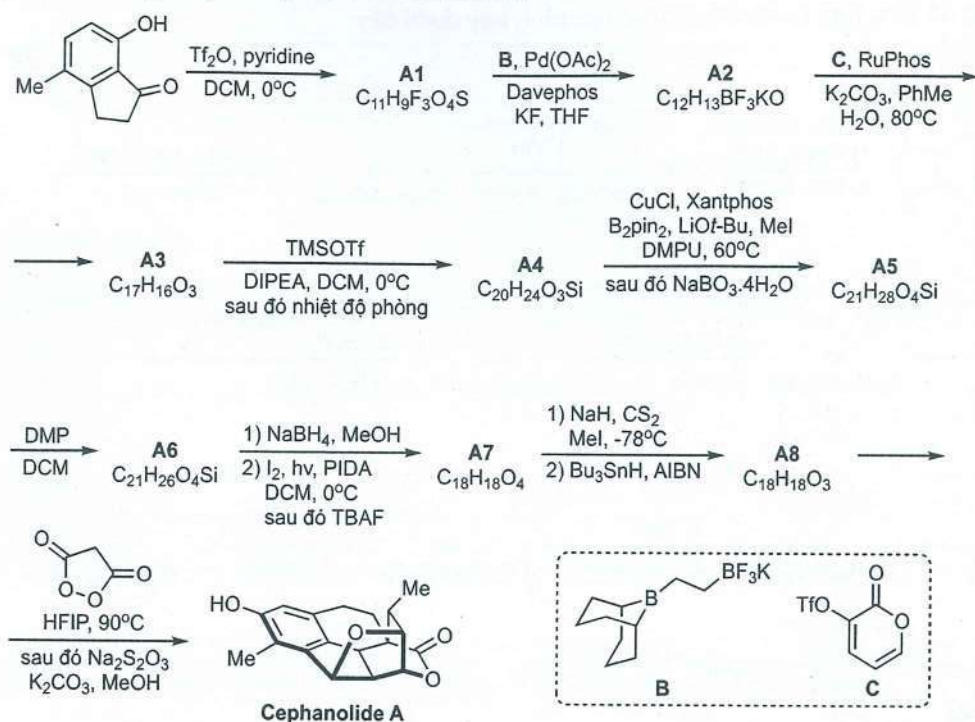
Communesin A đã thu hút sự quan tâm của khoa học do các hoạt động dược lý tiềm năng của nó, chẳng hạn như tác dụng chống viêm, chống ung thư và kháng khuẩn. Sơ đồ tổng hợp communesin A được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A14**.

84. Cephanolide A

Cephanolide A được phân lập từ cây thủy tùng Trung Quốc *Cephalotaxus sinensis*. Hợp chất này được tổng hợp theo sơ đồ sau:

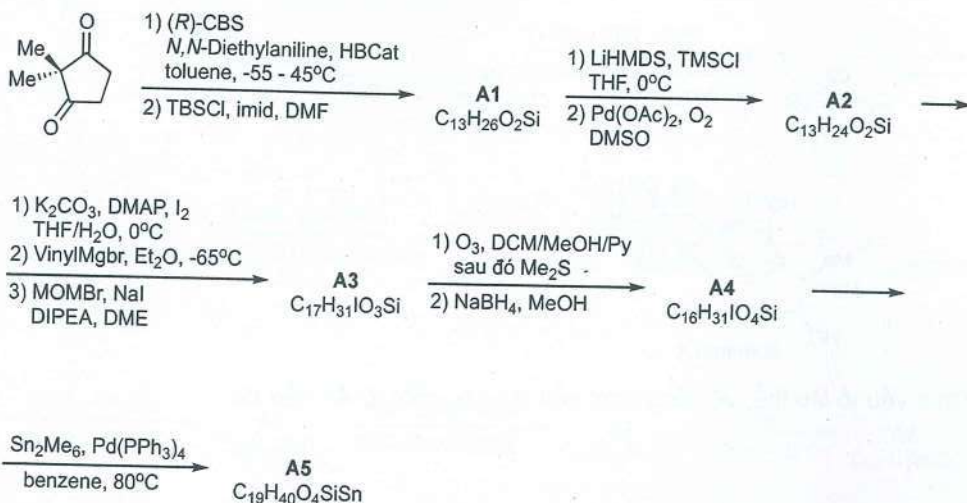


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A8**.

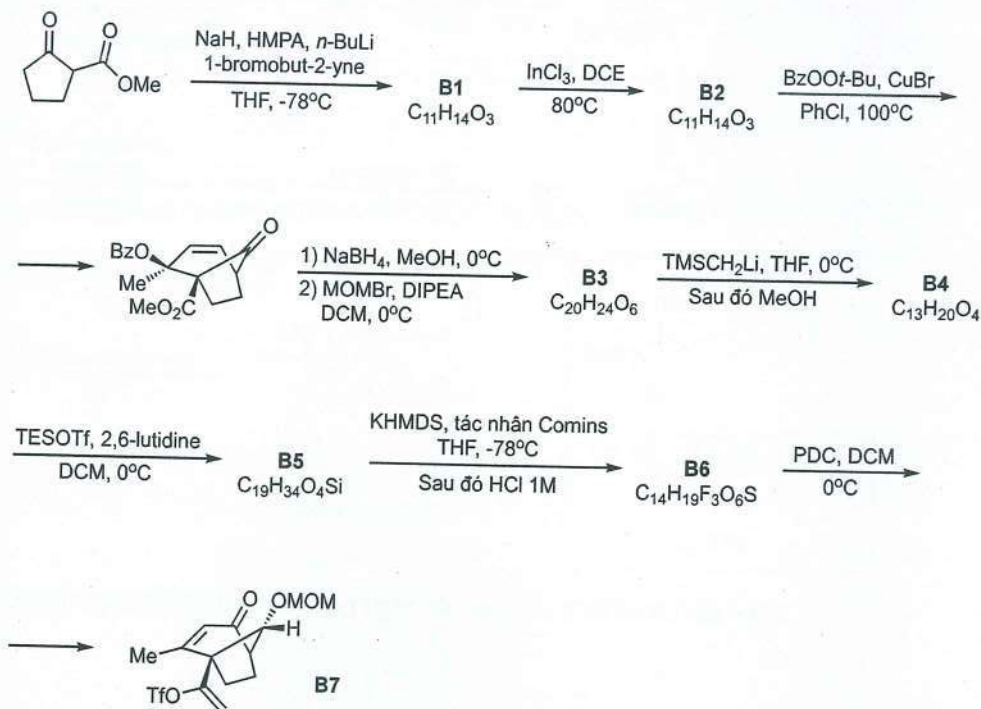
85. Mollanol A

Mollanol A là thành viên đầu tiên được phân lập của grayanoid loại mollane sở hữu bộ khung carbon C-nor-D-homograyanane chưa từng có và 5,8-epoxide. Sơ đồ tổng hợp mollanol A được trình bày dưới đây:

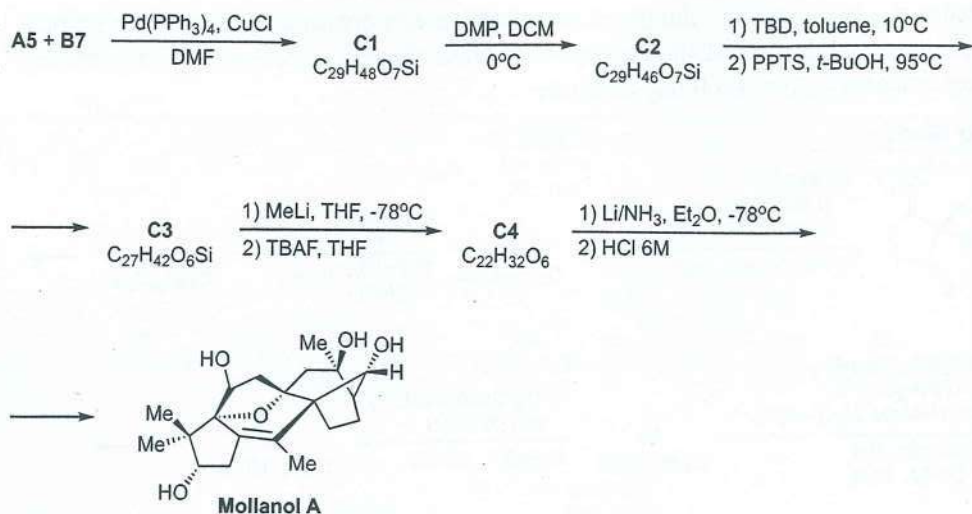
Sơ đồ 1:



Sơ đồ 2:



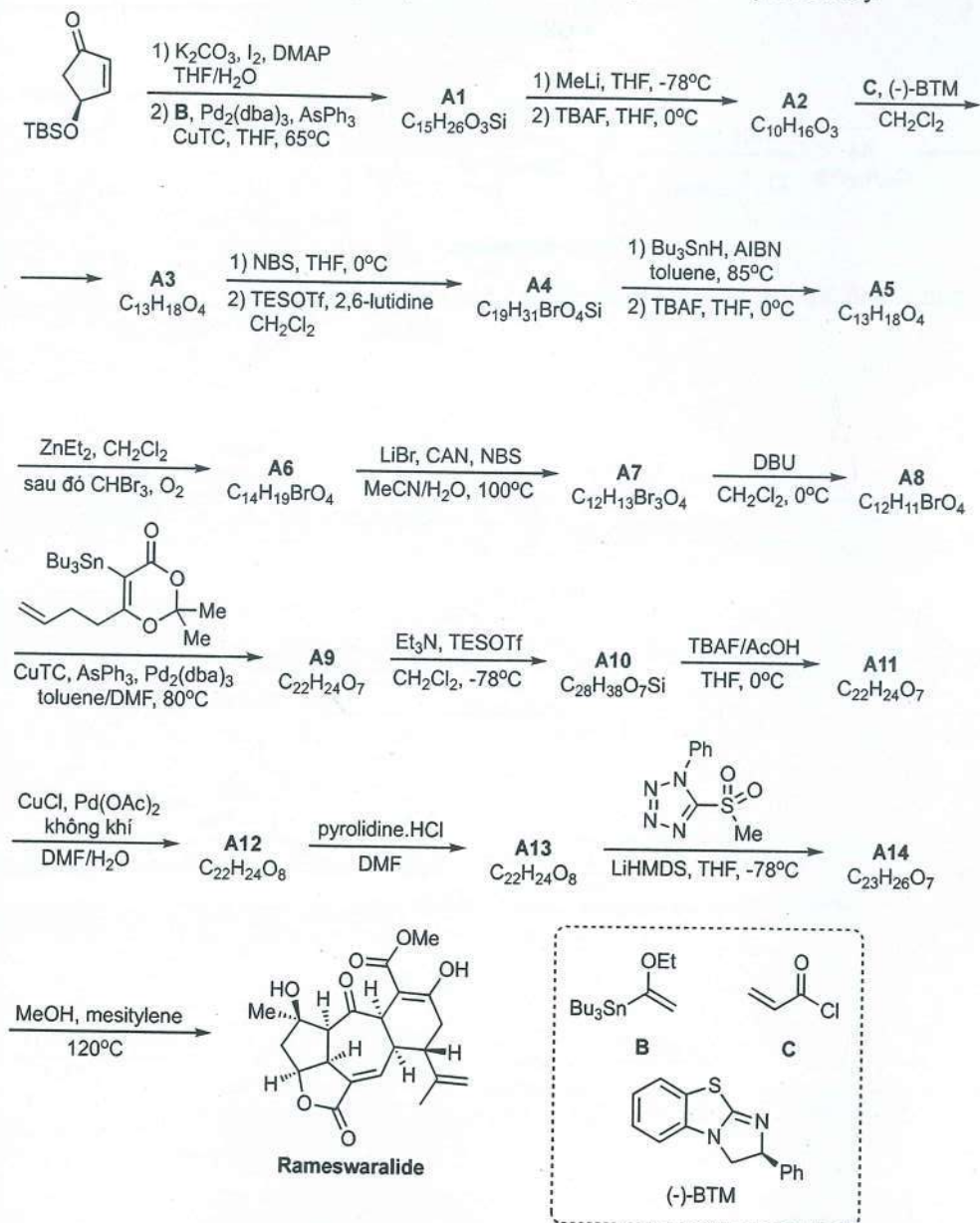
Sơ đồ 3:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **C4**.

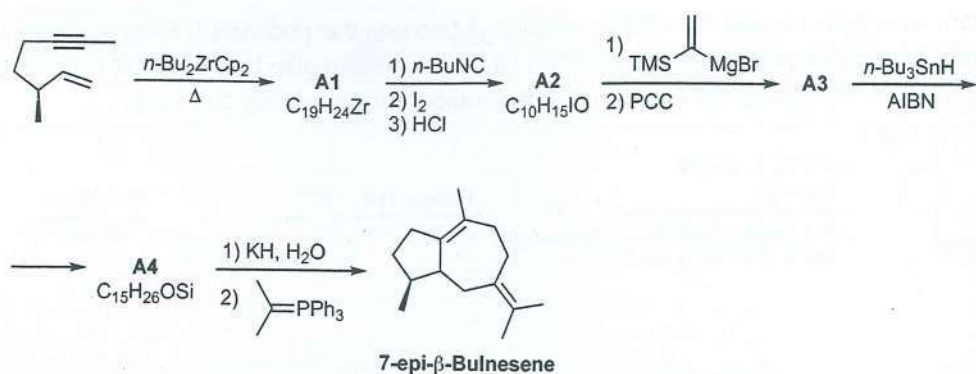
86. Rameswaralide

Rameswaralide có hoạt tính chống lại dòng tế bào ung thư phổi A549. Tổng hợp này cho phép nghiên cứu sản phẩm tự nhiên và các chất trung gian trong các xét nghiệm về độc tính tế bào. Sơ đồ tổng hợp rameswaralide được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A14**.

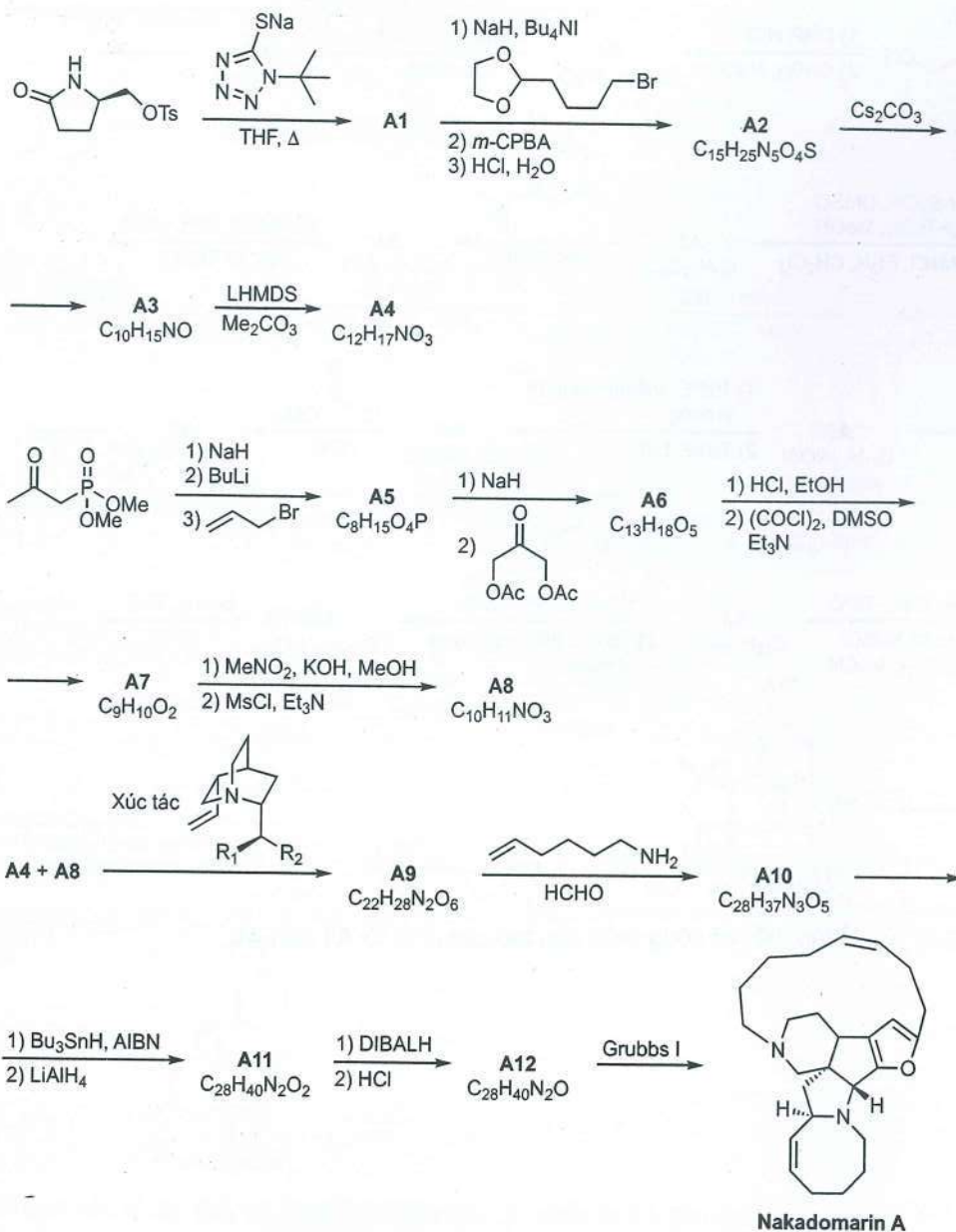
87. 7-*epi*- β -Bulnesene



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A4**.

88. Nakadomarin A

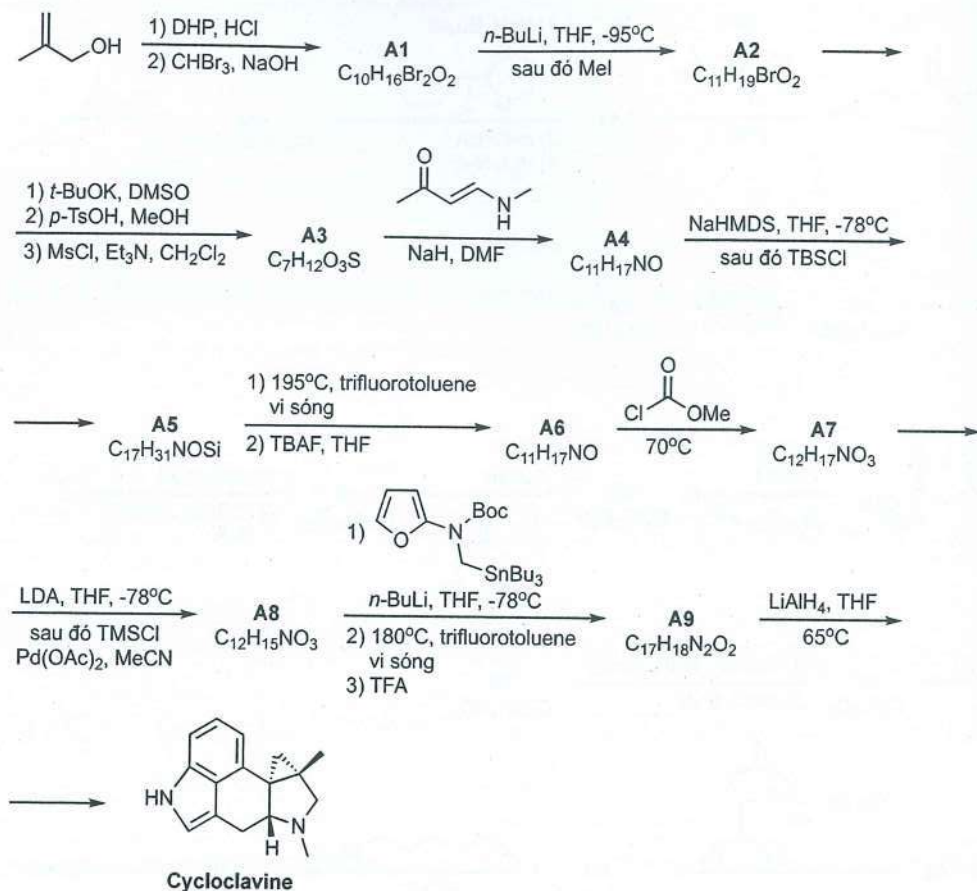
Nakadomarin A là một ancaloit được phân lập từ loài bọt biển *Amphimedon* sp. ngoài khơi quần đảo Kerama, Okinawa (1997). Sơ đồ tổng hợp nakadomarin A được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A12.

89. Cycloclavine

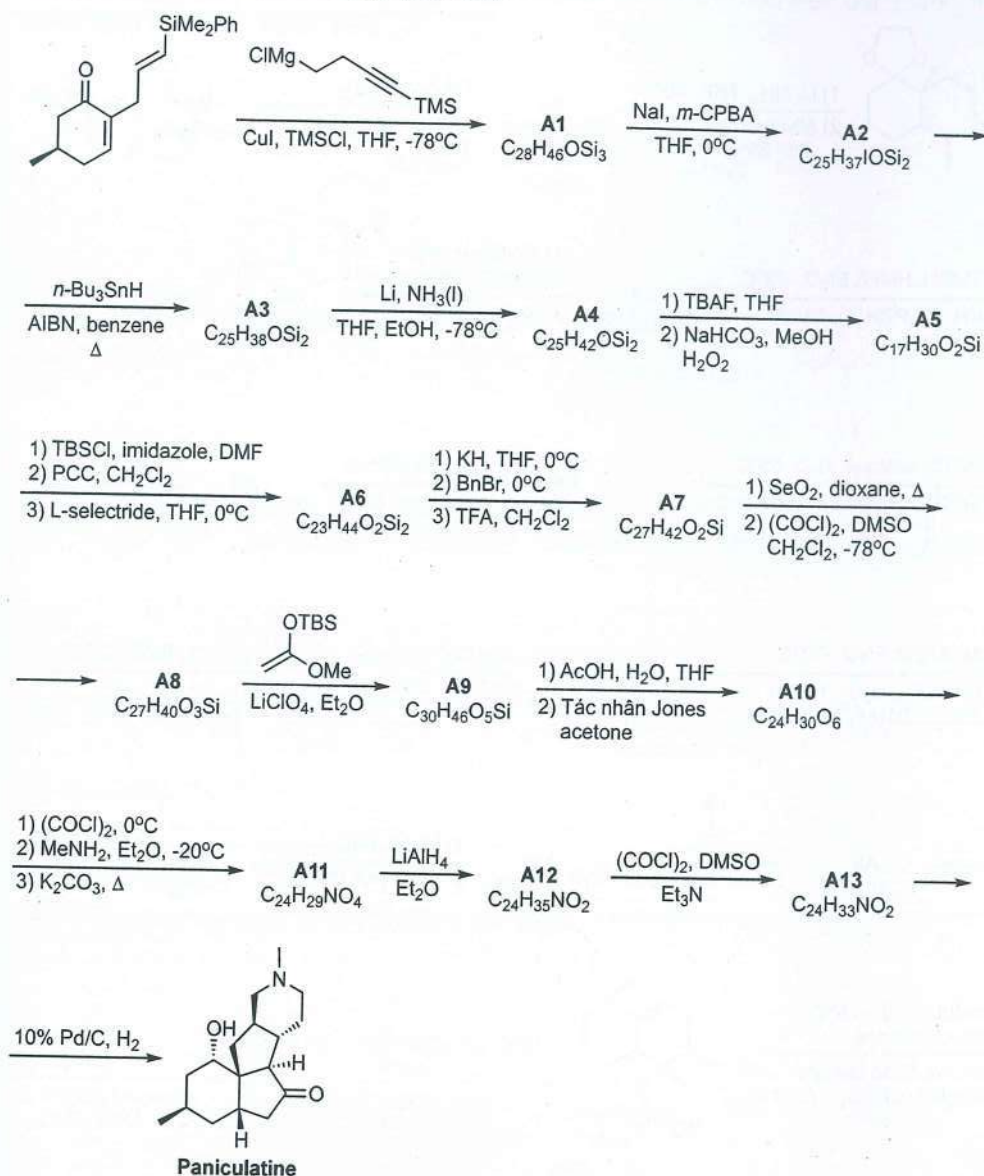
Cycloclavine là một ergot alkaloid. Nó được phân lập lần đầu tiên vào năm 1969 từ hạt của *Ipomoea hildebrandtii* vatke. Sơ đồ tổng hợp cycloclavine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A9**.

90. Paniculatine

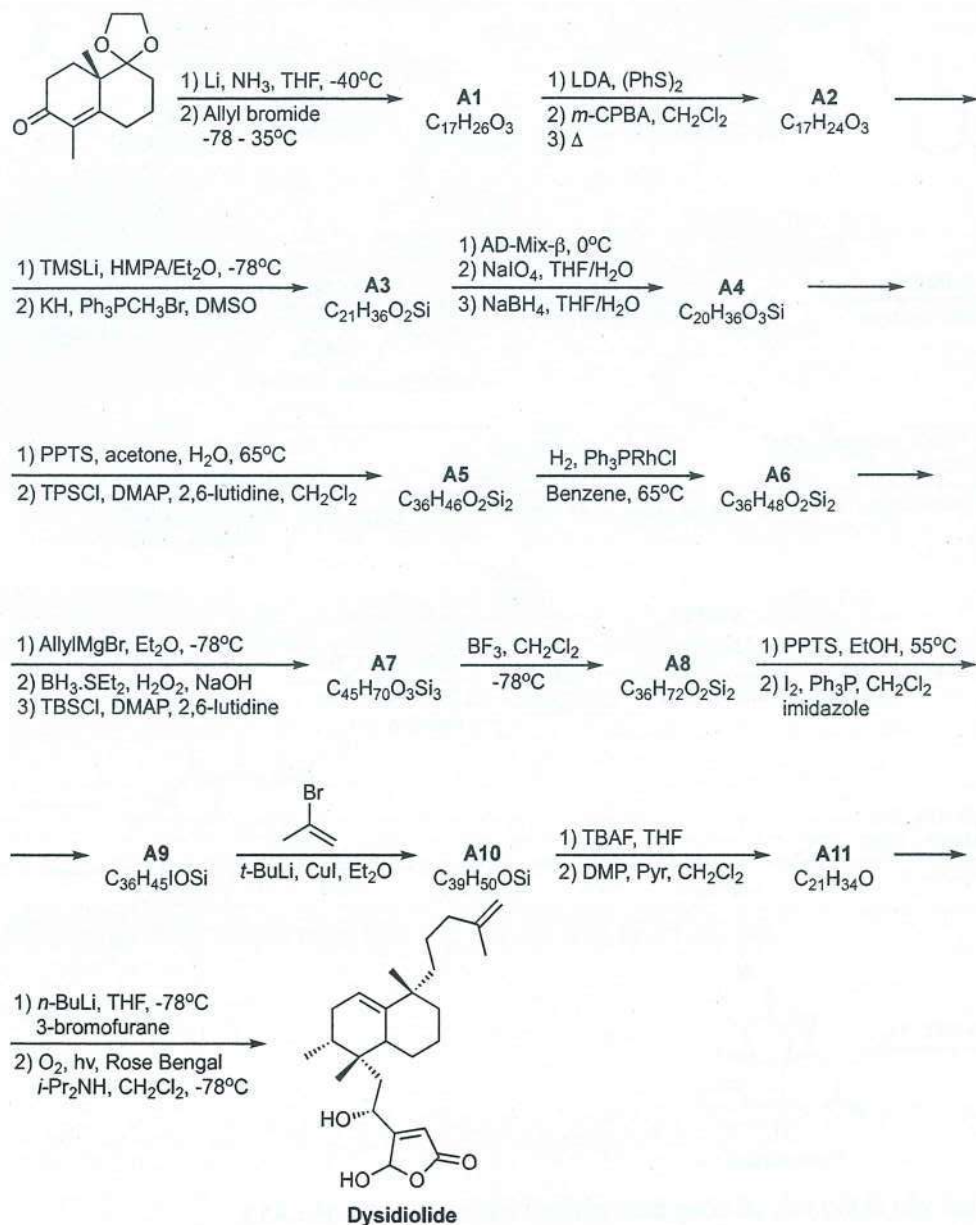
Các alkaloid như paniculatine được biết đến với nhiều tác dụng dược lý khác nhau, bao gồm giảm đau, chống viêm và đôi khi là đặc tính bảo vệ thần kinh. Sơ đồ tổng hợp paniculatine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ A1 đến A13.

91. Dysidiolide

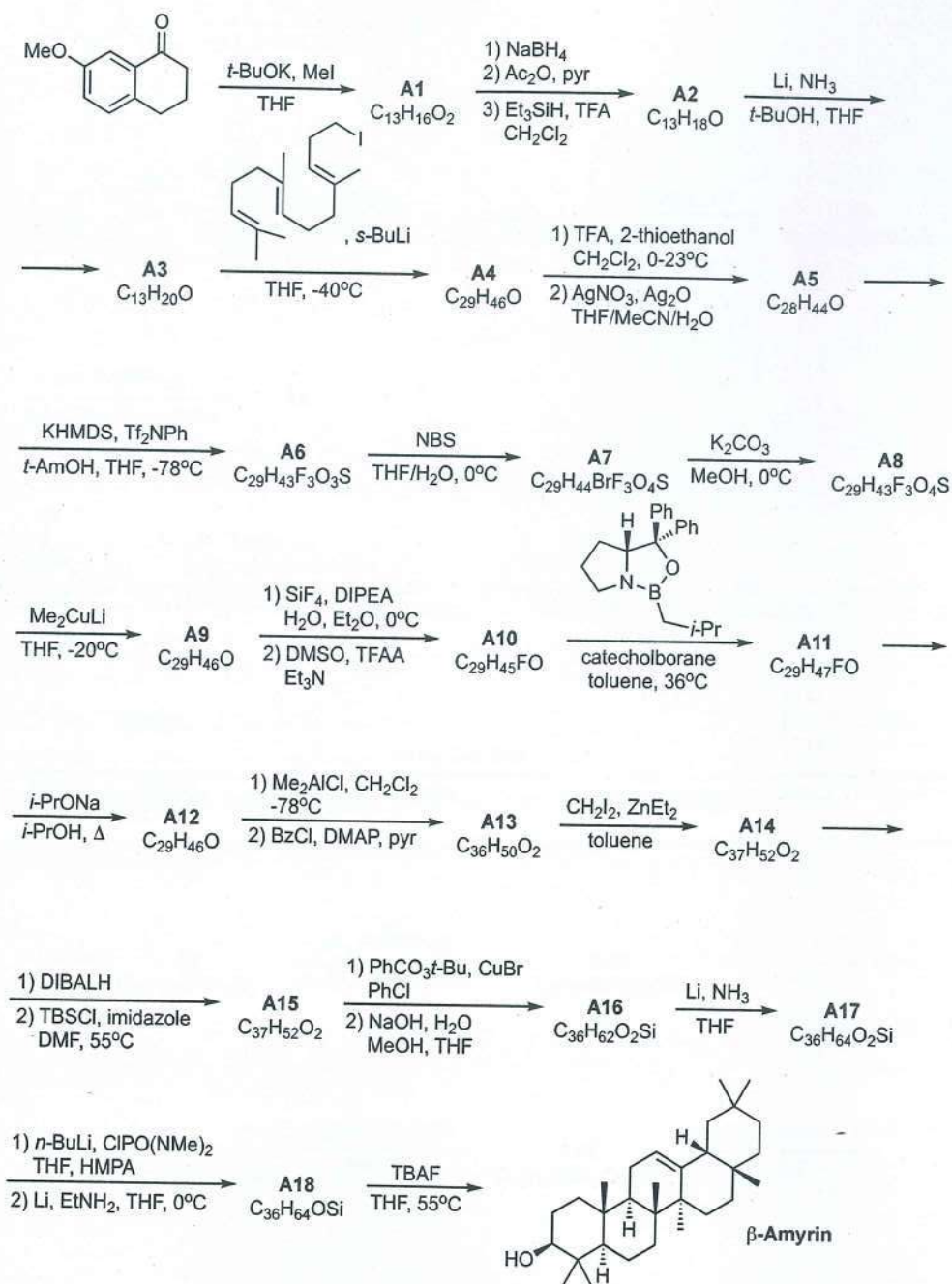
Dysidiolide, giống như nhiều hợp chất có nguồn gốc từ biển, đã thu hút sự chú ý trong lĩnh vực hóa học dược phẩm do các đặc tính dược lý tiềm năng của nó. Sơ đồ tổng hợp dysidiolide được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A11**.

92. β -Amyrin

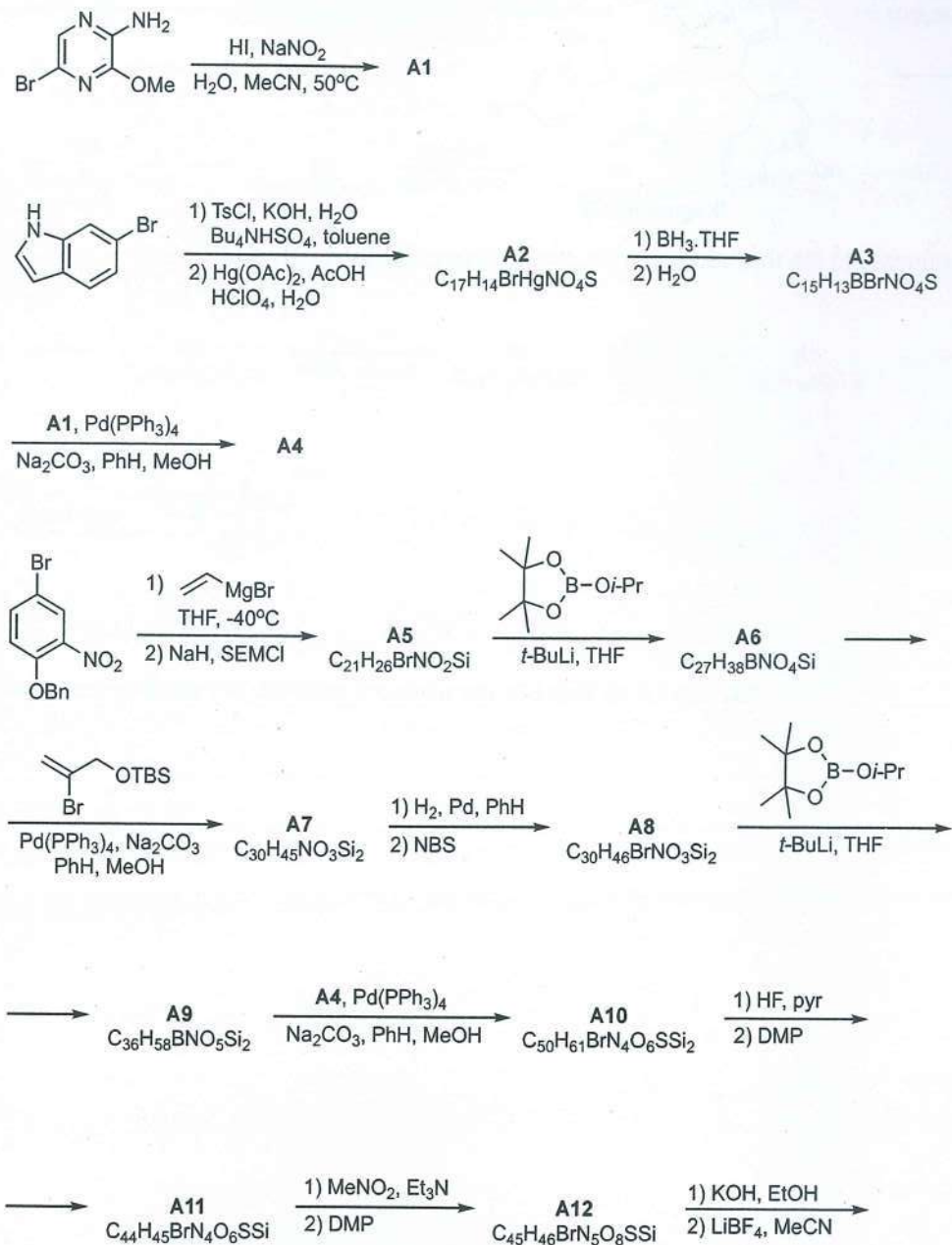
β -amyrin đã được nghiên cứu về tác dụng chống viêm, giảm đau và chống ung thư. Nó cũng có thể có đặc tính chống oxid hóa và điều hòa miễn dịch, khiến nó trở thành một hợp chất được quan tâm trong y học cổ truyền và dược lý học hiện đại. β -amyrin được tổng hợp theo sơ đồ sau:

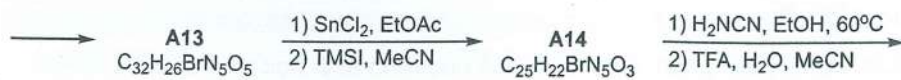


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A18**.

93. Dragmacidin D

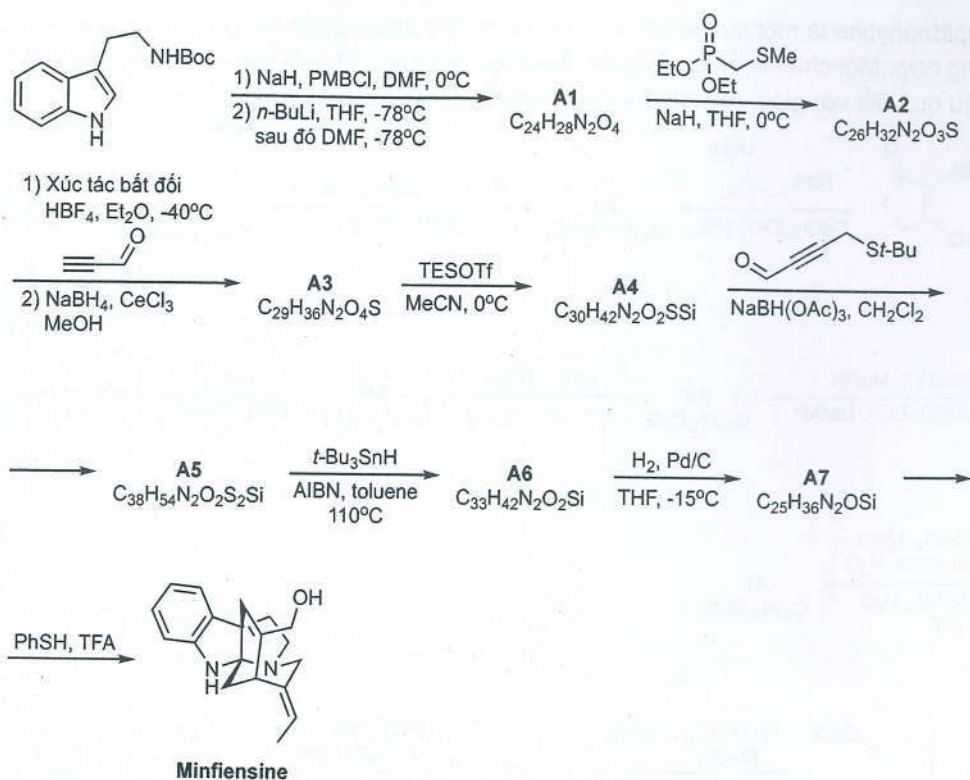
Dragmacidin D, một sản phẩm thiên nhiên có hoạt tính sinh học mới từ biển, đã thu hút sự chú ý như một hợp chất hàng đầu trong điều trị bệnh Parkinson và Alzheimer. Sơ đồ tổng hợp ryanodol được trình bày dưới đây:





Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A14**.

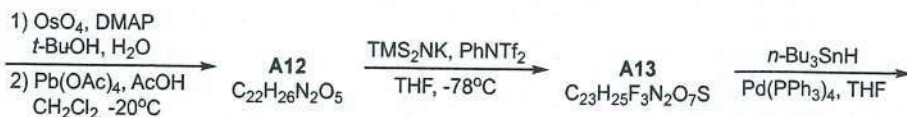
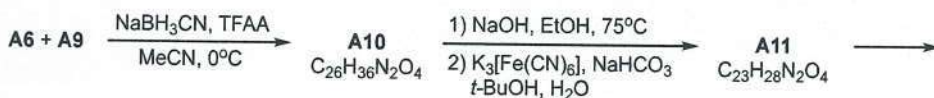
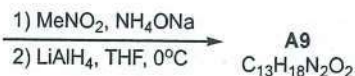
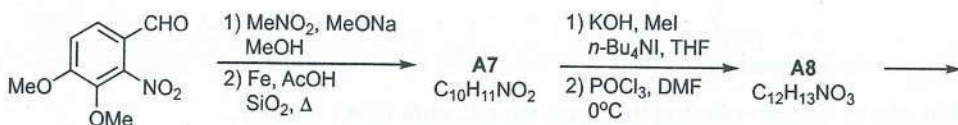
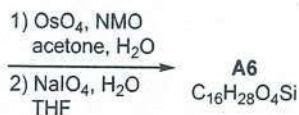
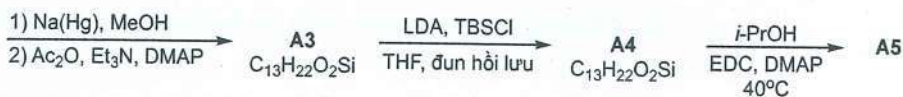
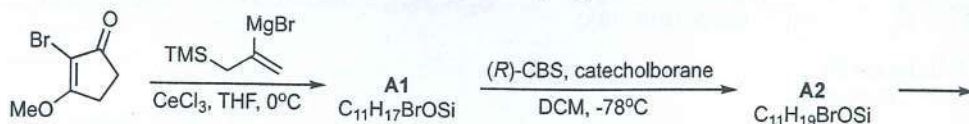
94. Minfiensine

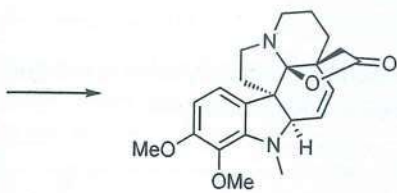


Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A7**.

95. Aspidophytine

Aspidophytine là một indole alkaloid đã thu hút sự chú ý đáng kể từ các nhà hóa học tổng hợp. Một chiết xuất từ cây giấm, aspidophytine là một chất diệt côn trùng đặc biệt hiệu quả đối với giấm. Aspidophytine được tổng hợp theo sơ đồ sau:



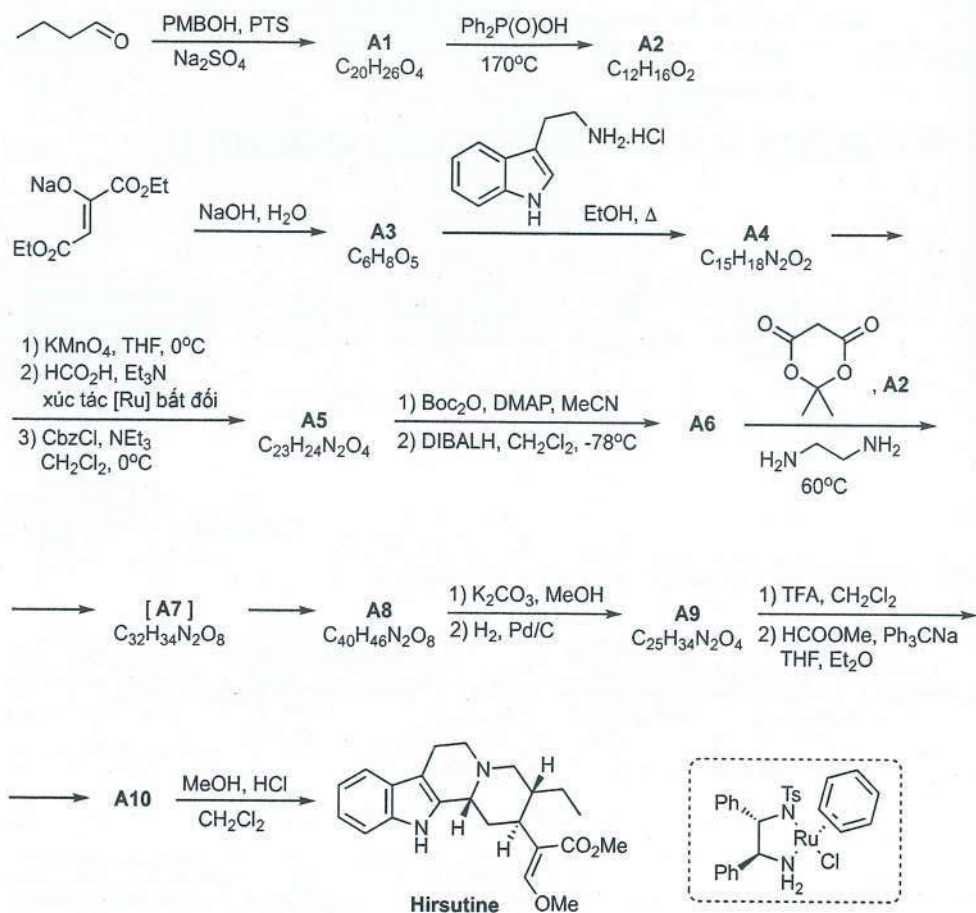


Aspidophytine

Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo các chất từ **A1** đến **A13**.

96. Hirsutine

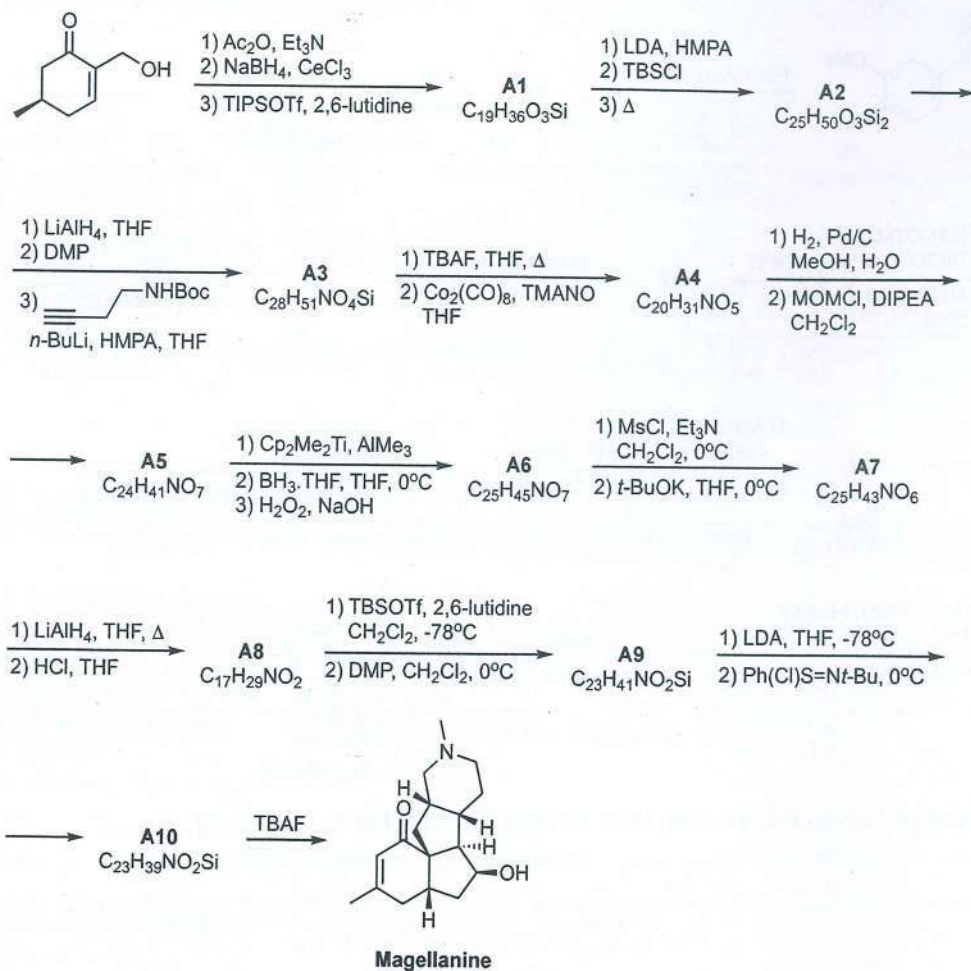
Hirsutine là một alkaloid indole được phân lập từ *Uncaria rhynchophylla* và được tìm thấy ở Yokukansan. Sơ đồ tổng hợp hirsutine được trình bày dưới đây:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A10**.

97. Magellanine

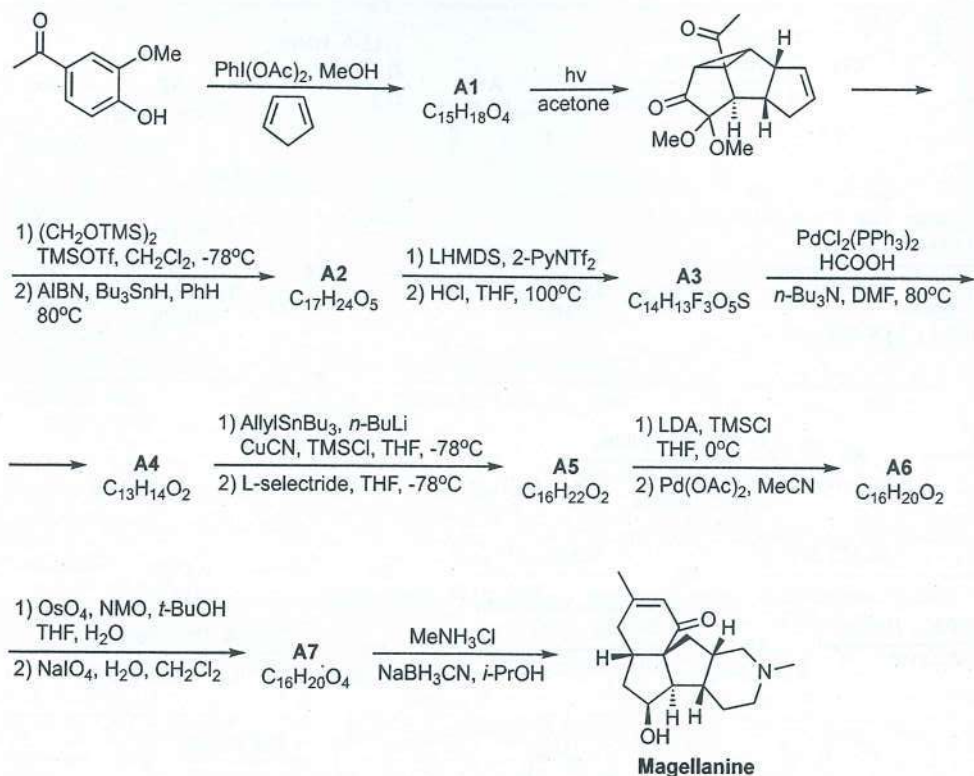
Magellanine là một thành viên của nhóm sản phẩm tự nhiên Lycopodium alkaloid. Nó được phân lập từ cây rêu *Lycopodium magellanicum* vào năm 1976. Magellanine được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A10**.

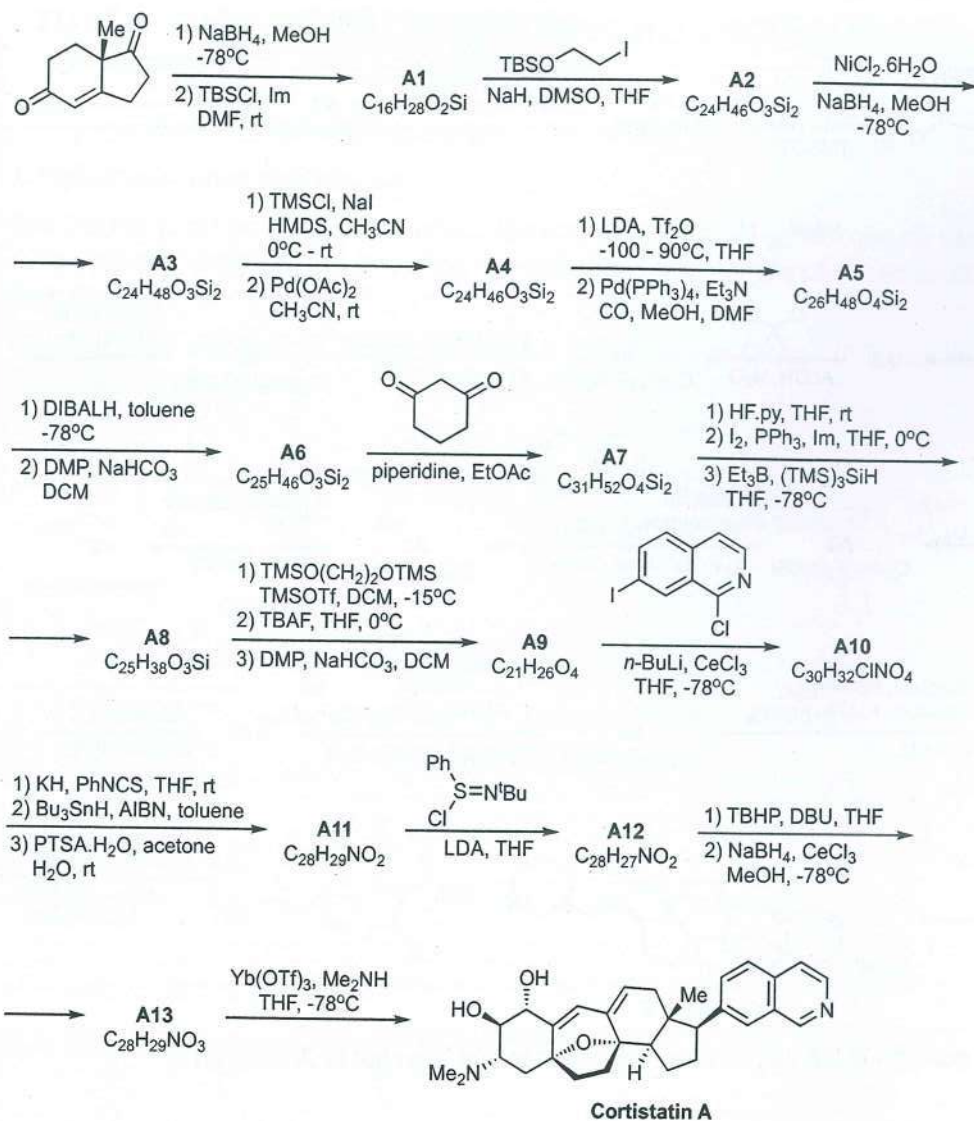
98. Magellanine

Magellanine là một thành viên của nhóm sản phẩm tự nhiên Lycopodium alkaloid. Nó được phân lập từ cây rêu *Lycopodium magellanicum* vào năm 1976. Magellanine được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A7**.

99. Cortistatin A



Bỏ qua yếu tố lập thể, vẽ công thức cấu tạo của các chất từ **A1** đến **A13**.

1) NaHMDS, PhNTf₂
 2) DIBAL-H
 3) PPh₃, I₂

1) NaHMDS, TESCl
 2) toluene, 110°C

TfOH, DCM
 MeOH, Py

1) (COCl)₂, DMSO
 Et₃N
 2) NaH, PhNTf₂

1) Bu₃SnH, Pd(PPh₃)₄
 2) LiHMDS, HMPA, PhNTf₂
 3) HCl 6M

1) TMS-CH=CH-BF₃K
 Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃
 2) py.SO₃, DMSO, Et₃N

Me₂NH.HCl
 CH₃CN, 60°C

Cortistatin J

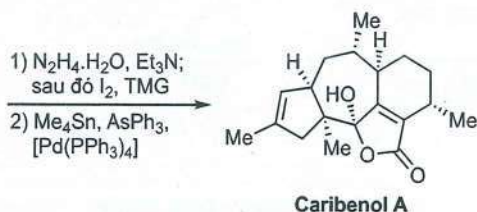
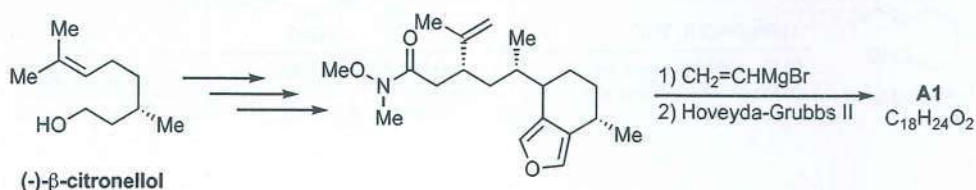
204

CHUỖI PHẢN ỨNG HỮU CƠ TRONG ĐỀ THI CHỌN ĐỘI TUYỂN QUỐC GIA DỰ THI OLYMPIC HOÁ HỌC QUỐC TẾ NĂM 2024

1. Nghiên cứu phản ứng hữu cơ

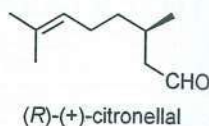
Dirk Trauner (Đại học Ludwig-Maximilians Munich, Đức) và nhóm nghiên cứu đã vận dụng phản ứng Stille vào quá trình tổng hợp chất thiên nhiên caribenol A theo sơ đồ dưới đây.

Vẽ **công thức cấu tạo** các chất từ **A1** đến **A4**. Biết "Hoveyda-Grubbs II" là xúc tác cho phản ứng ghép chéo.

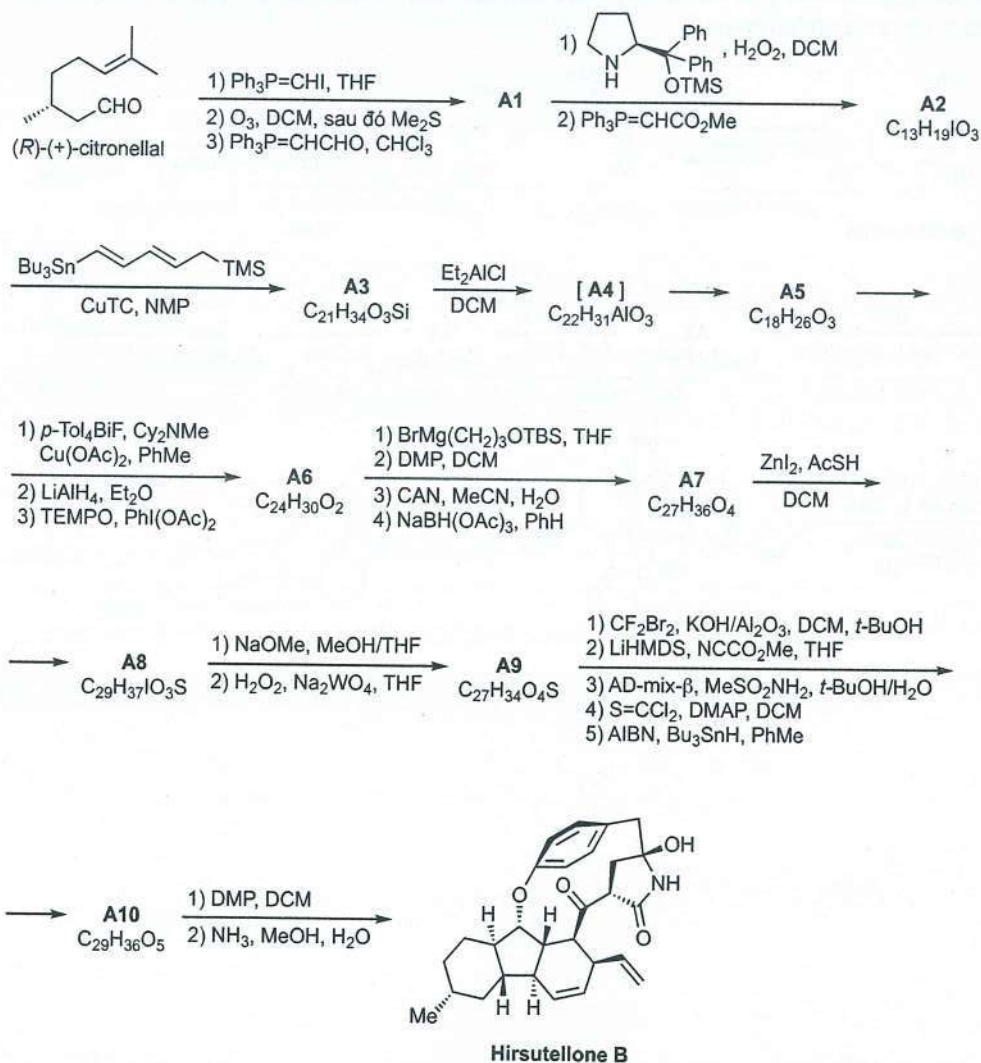


2. Chuyển hoá citronellal trong tinh dầu sả

Cây sả chanh được dùng làm gia vị phổ biến trong chế biến thực phẩm. Chi sả chanh bao gồm hơn 50 loài có nguồn gốc từ khu vực nhiệt đới của châu Á và miền nam Ấn Độ. Tinh dầu sả có khả năng kháng nấm và được dùng trong nhiều loại hương liệu. Trong tinh dầu sả có chứa citronellal ở dạng cấu hình (R) được dùng làm nguyên liệu cho nhiều quá trình nghiên cứu bán tổng hợp các hợp chất hữu cơ.



2.1. Hirsutellone B là chất được sinh ra trong quá trình trao đổi chất của loài nấm đã được K. C. Nicolaou và các cộng sự tổng hợp năm 2009 theo phương pháp đóng vòng Diels–Alder nội phân tử theo sơ đồ sau:

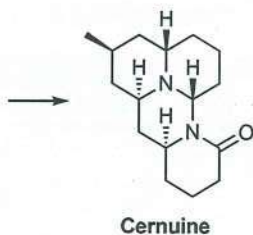
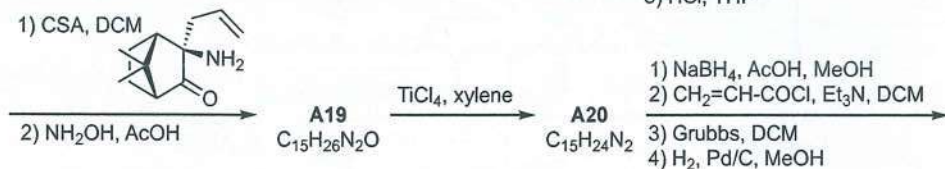
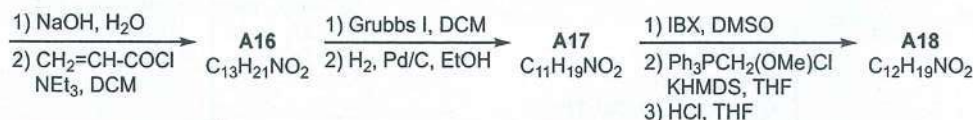
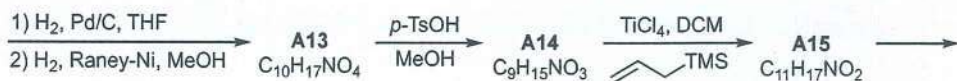
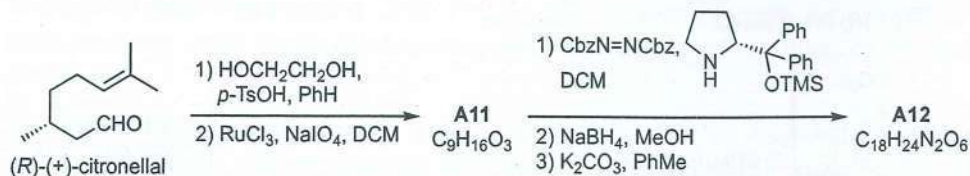


Vẽ **công thức cấu tạo** các chất và tiểu phân trung gian từ **A1** đến **A10**. Biết rằng, AD-mix- β là tác nhân dihydroxy hoá alkene.

Grubbs I

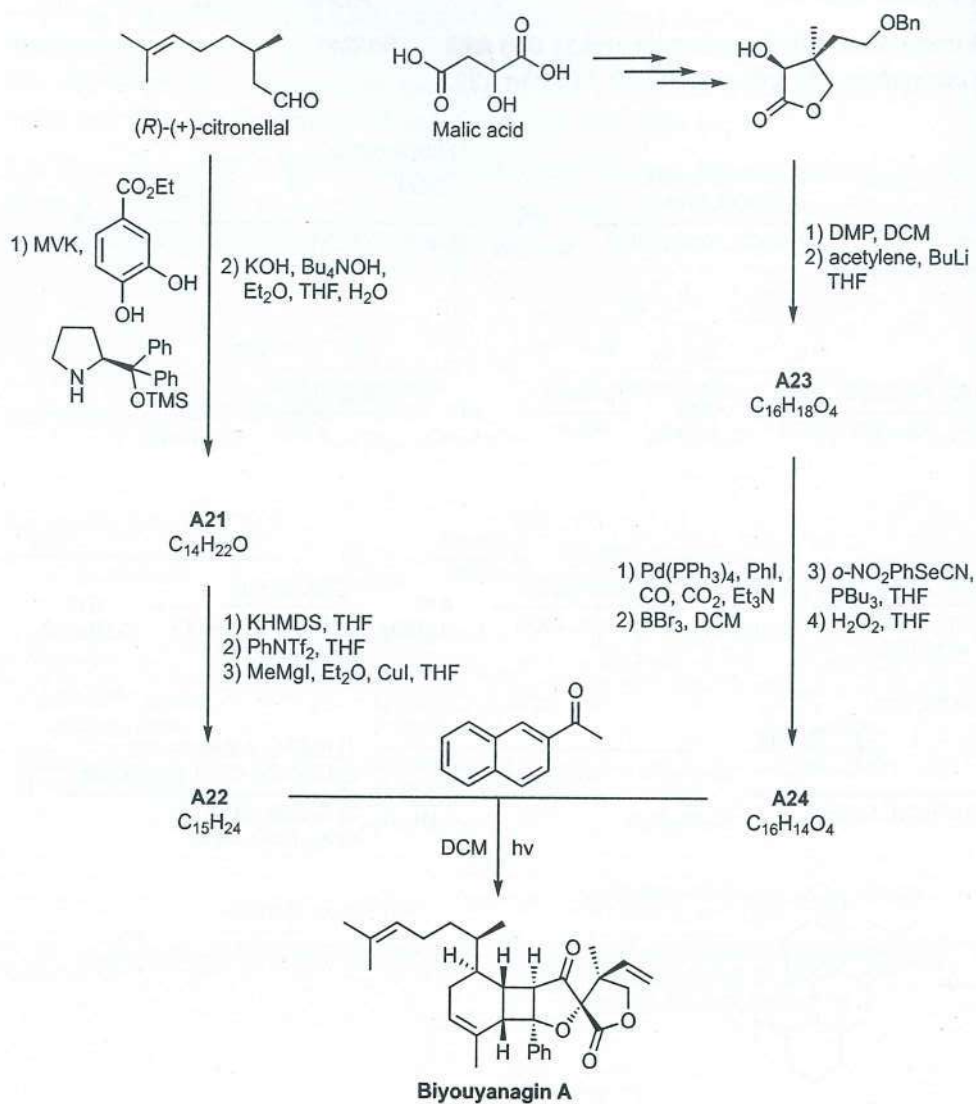
Grubbs II

Grubbs I



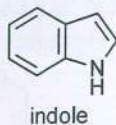
2.3. Thuốc kháng virus biyouyanagin A dùng trong điều trị bệnh HIV-AIDS đã được K. C. Nicolaou bán tổng hợp theo sơ đồ cho dưới đây.

Vẽ công thức cấu trúc các chất từ A21 đến A24.



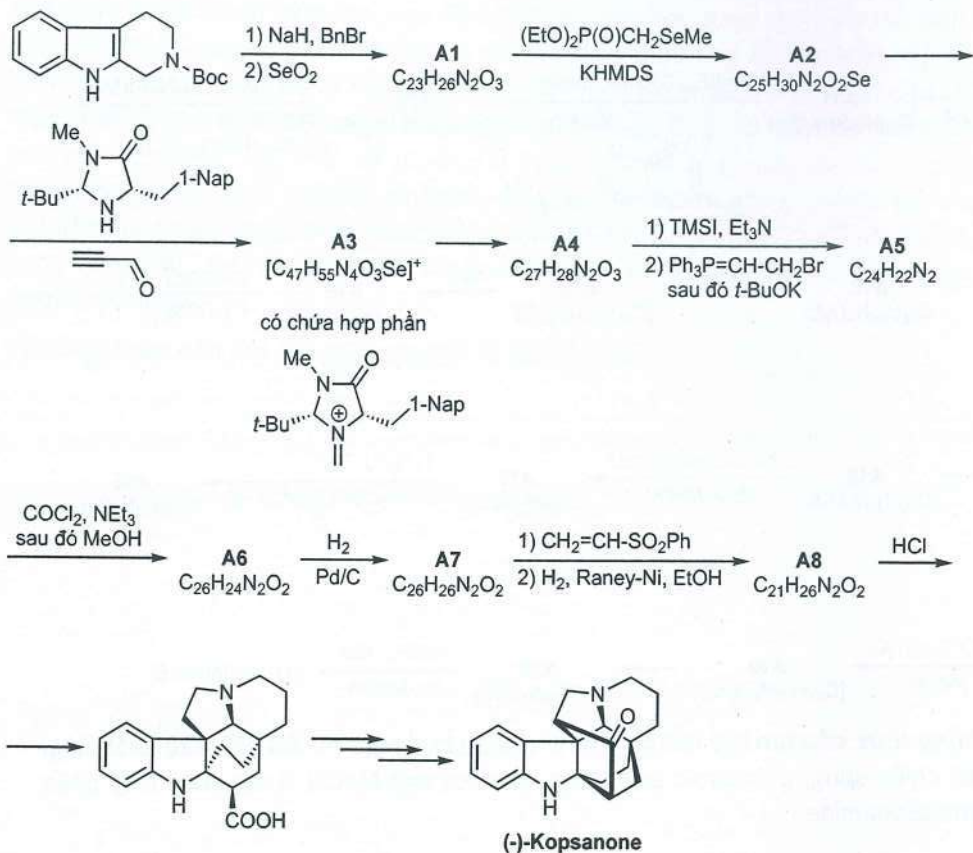
3. Hoá học của indole

Indole có trong thực vật như hoa nhài, cây chanh, ... Các dẫn xuất của indole có trong nhiều loài động vật, chẳng hạn tryptophan là một amino acid cơ bản không thể thay thế, có mặt trong thành phần cấu tạo của hầu hết các protein. Ngoài ra, các hợp chất chứa nhân indole còn có mặt trong nhiều hợp chất thiên nhiên họ alkaloid như: yohimbin có trong vỏ cây đại *Corynanthe yohimbeun* mọc ở Châu Phi, có khả năng chữa bệnh tăng huyết áp; elipticine được phân lập từ cây *Aspidosperma subincanum* có tác dụng chữa bệnh Hodgkin, ...

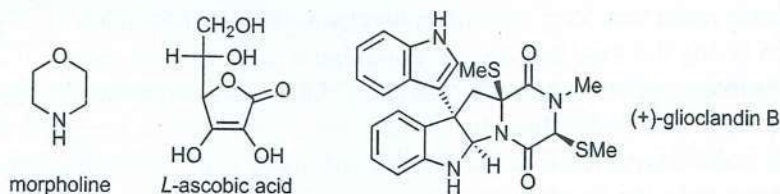


3.1. Kopsanone là một alkaloid indole được chiết tách từ cây *Aspidosperma macrocarpon* Mart., thường được gọi là "guatambu" hoặc "peroba", được tìm thấy từ lục địa Bắc Mỹ (Mexico) đến Nam Mỹ (Argentina, Brazil). Kopsanone có thể được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây.

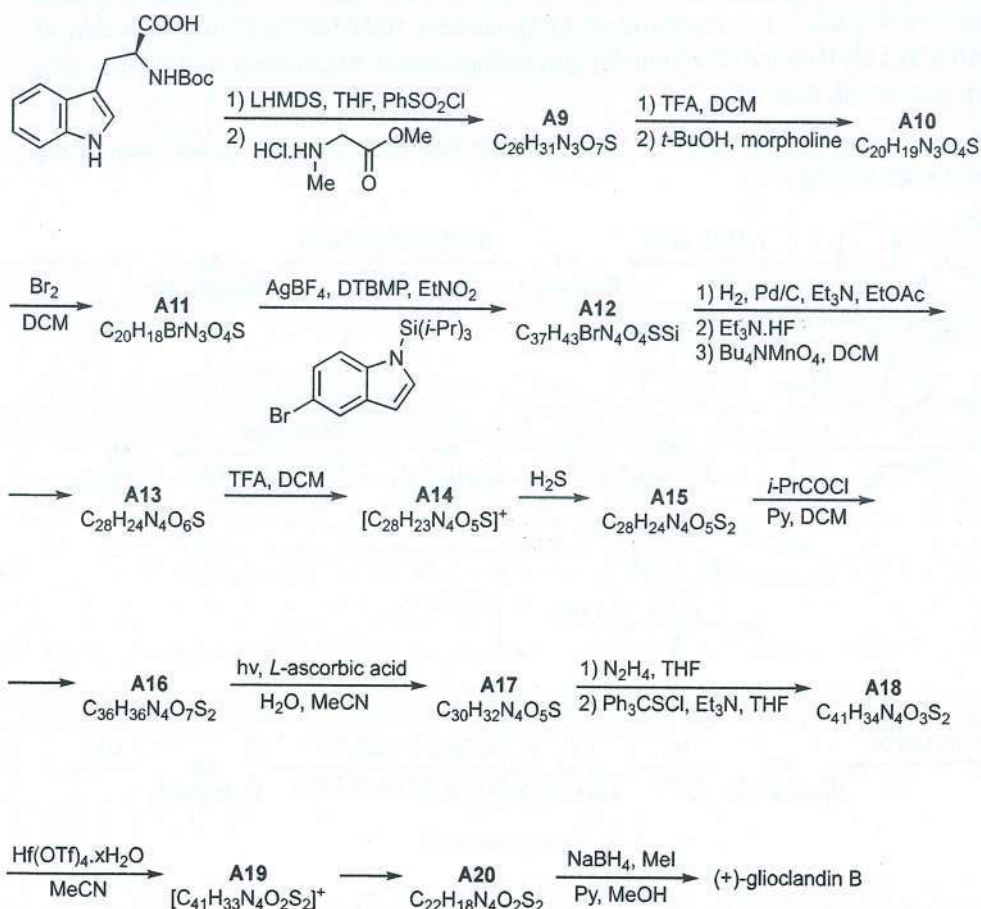
Vẽ **công thức cấu tạo** của **A1** và **công thức cấu trúc** các chất và tiểu phân trung gian từ **A2** đến **A8**.



3.2. Hợp chất (+)-glioclandin B là một alkaloid indole lớp epidithiodiketopiperazine alkaloid có hoạt tính gây độc tế bào được chiết tách từ cây *Gliocladium roseum*.



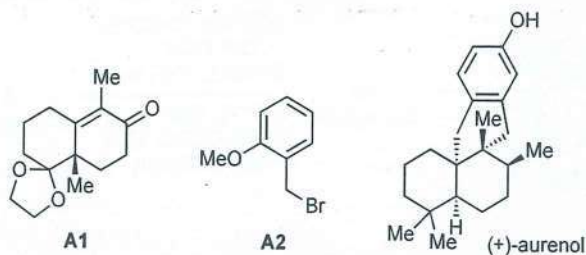
Các nhà hoá học N. Boyer và M. Movassaghi đã tổng hợp thành công (+)-glioclandin B theo sơ đồ sau:



Vẽ **công thức cấu tạo** của các chất và tiểu phân trung gian từ **A9** đến **A20**. Biết rằng, khi có chiếu sáng, L-ascorbic acid trong nước có mặt MeCN là tác nhân thủy phân nhóm sulfonamide.

4. Tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên

4.1. (+)-Aureol là một hợp chất chứa khung decaline, được tách ra từ nhiều loại động vật biển. Aureol có hoạt tính gây độc tế bào chọn lọc chống lại sự phát triển của tế bào ung thư phổi A549 và tế bào ung thư biểu mô tuyến ruột kết HT29.

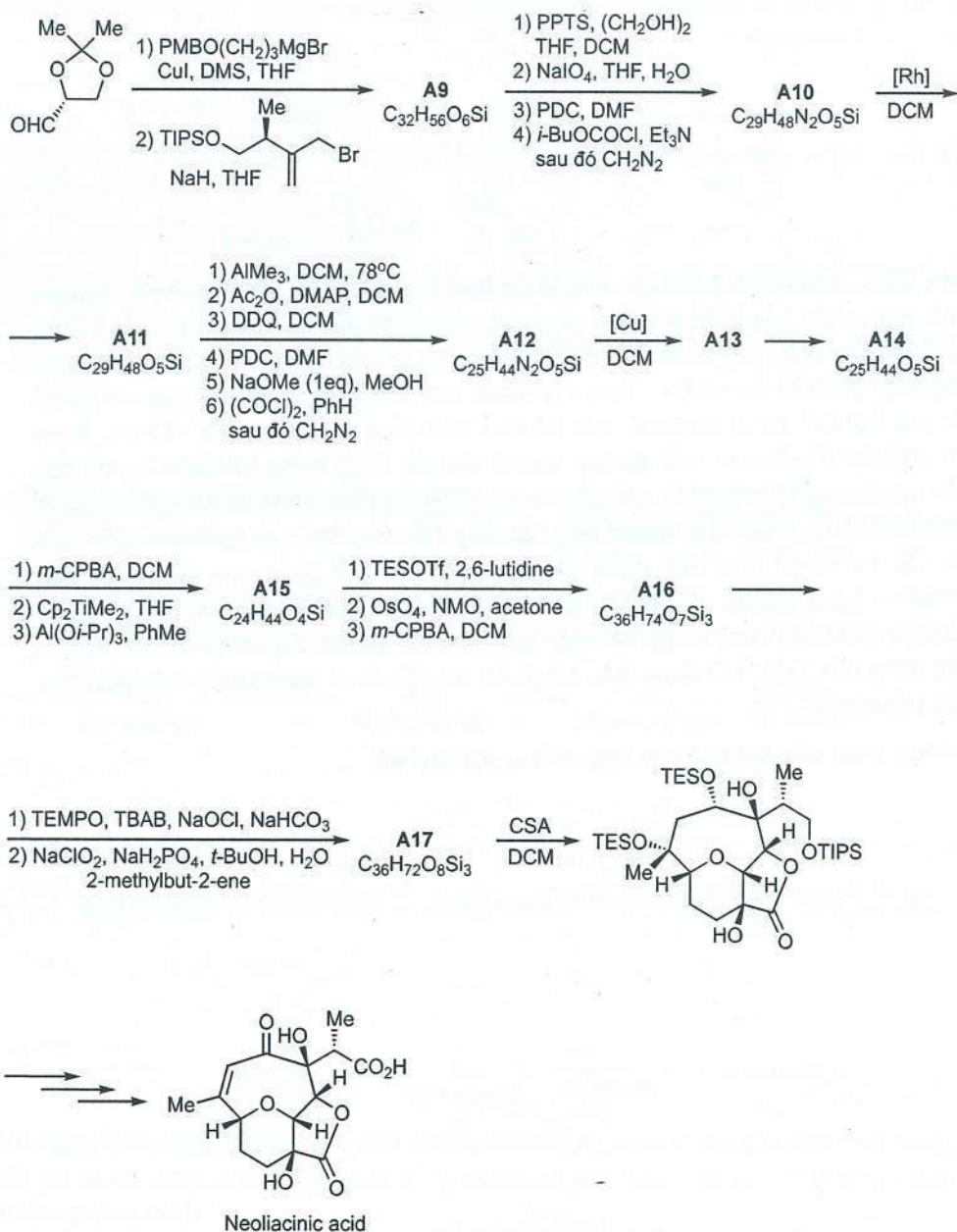


Năm 2008, (+)-aureol được các nhà khoa học thuộc trường Đại học Dược Tohoku (Nhật Bản) tổng hợp theo qui trình như sau: cho hợp chất **A1** phản ứng với Li trong hỗn hợp NH_3/THF , sản phẩm thu được phản ứng với **A2** tạo thành hợp chất **A3** có công thức phân tử $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$. Thực hiện phản ứng của **A3** với $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ với sự có mặt của *t*-BuOK trong benzene, sau đó cho phản ứng với dung dịch HCl thu được hợp chất **A4** ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2$). Khử **A4** bởi H_2 với xúc tác Pd/C trong NEt_3/MeOH , rồi cho phản ứng tiếp với $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ có mặt của *t*-BuOK trong benzene thu được **A5** có công thức phân tử $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}$. Để methyl hóa **A5** bằng hỗn hợp BuLi và HMPA ở 110°C rồi acid hóa thu được hợp chất **A6** ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$). Hợp chất **A6** phản ứng với O_2 có mặt salcomine (phức cobalt với phối tử salen, đóng vai trò là chất mang O_2 xúc tác cho quá trình oxid hóa) trong dung môi DMF tạo thành **A7** ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$). Khử **A7** bởi NaBH_4 trong dung môi THF/ H_2O được **A8**. Xử lý **A8** với $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ trong dung môi DCM thu được (+)-aureol.

Vẽ công thức cấu tạo của các hợp chất từ **A3** đến **A8**.

4.2. Hợp chất ba vòng neoliacinic acid là một sesquiterpene có nguồn gốc từ thực vật. Hợp chất này được tổng hợp bởi Clark và cộng sự theo sơ đồ cho dưới đây.

a) Vẽ **công thức cấu trúc** các chất từ **A9** đến **A12** và **công thức cấu tạo** các chất từ **A14** đến **A17**.

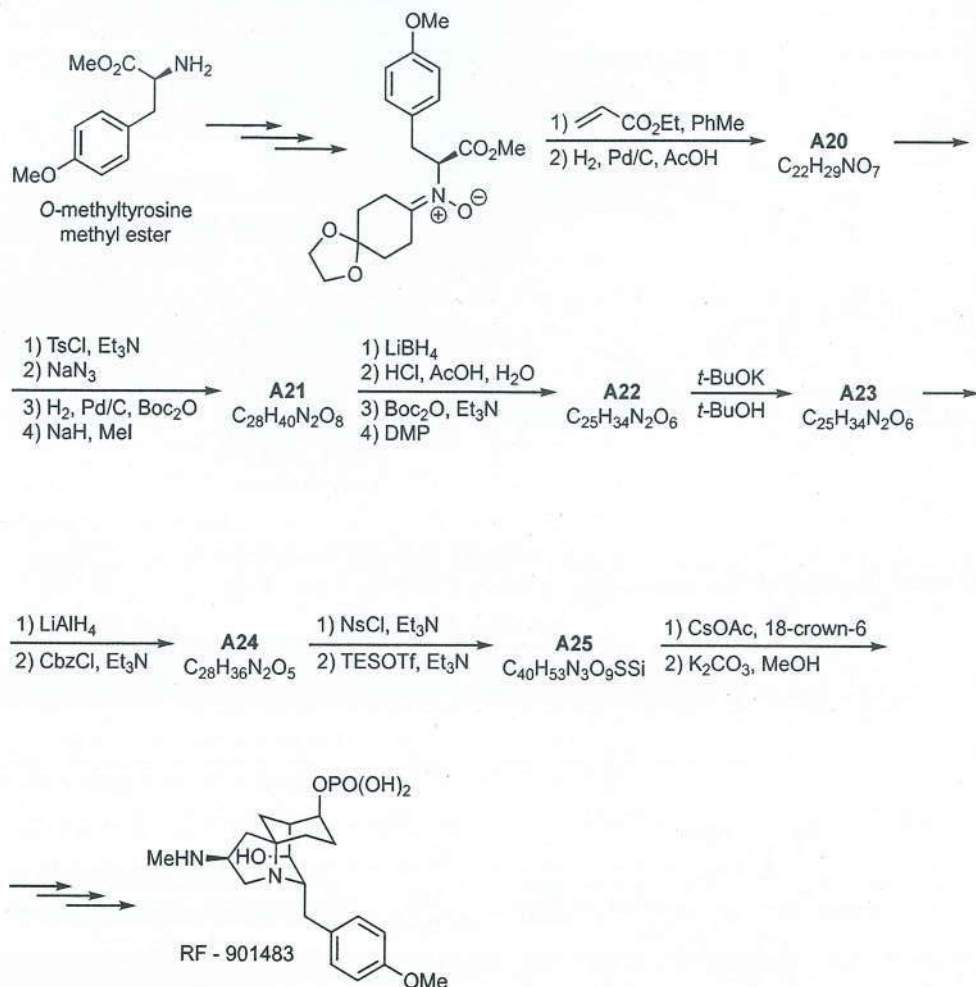


b) Trong các quá trình chuyển hóa sản phẩm trung gian **A13** thành **A14** và chuyển hóa **A14** thành **A15** ngoài các sản phẩm chính là **A14** và **A15** còn thu được các sản

phẩm phụ tương ứng là **A18** ($C_{25}H_{44}O_5Si$, có chứa vòng 8 cạnh) và **A19** ($C_{24}H_{46}O_4Si$, có chứa hợp phần diene liên hợp).

Vẽ *công thức cấu trúc* của **A18** và *công thức cấu tạo* của **A19**.

4.3. Hợp chất FR-901483 là một alkaloid thiên nhiên có hoạt tính ức chế miễn dịch, được phân lập từ chủng vi khuẩn *Cladobotryum*. Hợp chất này được Snider và cộng sự tổng hợp toàn phần theo sơ đồ sau:



a) Vẽ các công thức cấu trúc của các hợp chất từ **A20** đến **A25**.

b) Trong bước tổng hợp **A23** từ **A22** ngoài sản phẩm chính **A23** còn có một số sản phẩm phụ là đồng phân lập thể của **A23**.

Vẽ **công thức cấu trúc** và cơ chế của sự tạo thành 2 sản phẩm phụ.

CÁC CHỮ VÀ KÝ HIỆU VIẾT TẮT

Các chữ và ký hiệu viết tắt	Tên đầy đủ
Ac	acetyl
AIBN	azo-bis-isobutyronitrile
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>n</i> -Bu	butyl
Bz	benzoyl
CAN	ceric(IV) ammonium nitrate
Cbz	benzyloxycarbonyl
CDI	carbonyldiimidazole
COD	1,5-cyclooctadiene
Cy	cyclohexyl
Cp	cyclopentadienyl
CSA	camphorsulfonic acid
CuTC	copper(I)-thiophene-2-carboxylate
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate

DIBALH	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DME	dimethyl ether
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMS	dimethyl sulfide
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
DMSO	dimethyl sulfoxide
DPPA/dppa	diphenylphosphoryl azide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DHP	3,4-dihydropyran
EDC/EDAC/EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
Et	ethyl
eq	đương lượng mol
HMDS	hexamethyldisilazane
HMPA	hexamethylphosphoric acid triamide
HFIP	hexafluoro-2-propanol
IBX	iodosobenzoic acid
lpc	isopinocampheyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
imid.	imidazole
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide

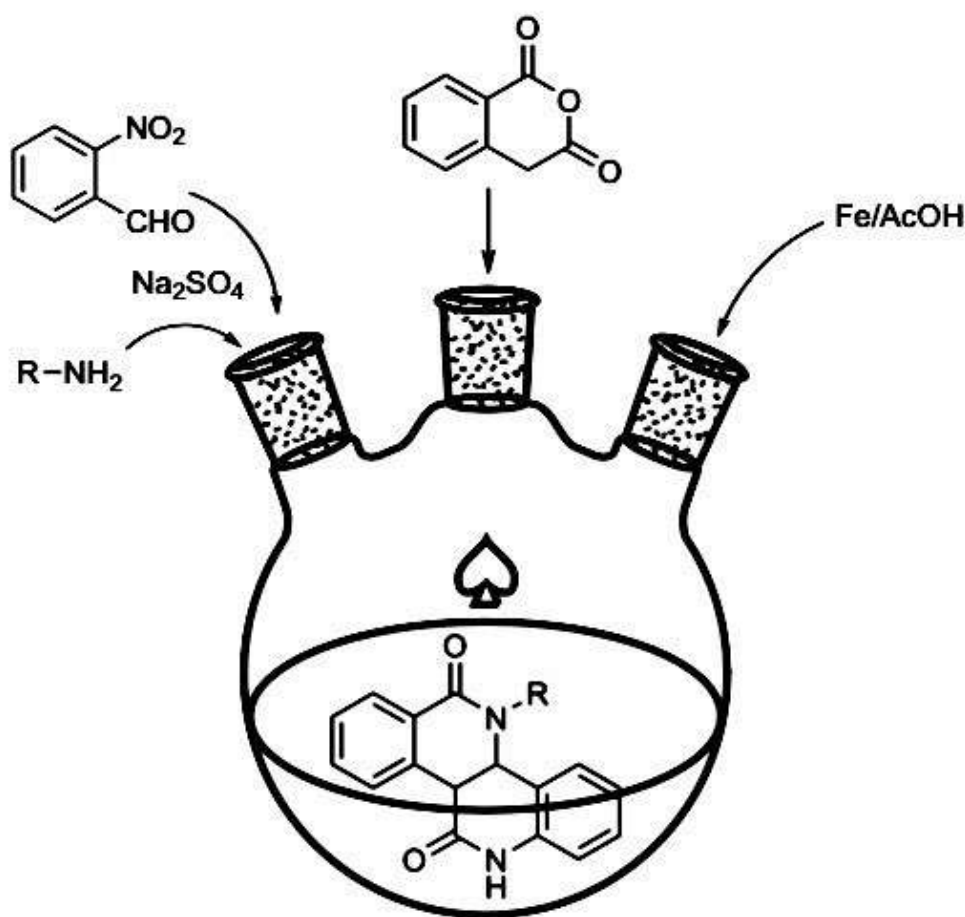
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl
MVK	methyl vinyl ketone
Ms	methanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
Ns	<i>p</i> -nitrophenylsulfonyl
<i>p</i> -ABSA	4-acetamidobenzenesulfonyl azide
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Py/Pyr	pyridine
<i>p</i> -TSA/PTSA/ <i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
Ph	phenyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolyl
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBD	triazabicyclodecene
TBS/TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TCDI	<i>N,N'</i> -thiocarbonyldiimidazole

TEA	triethylamine
TES	triethylsilyl
TEMPO	gốc tự do 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofurane
THP	tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TPS	triphenylsilyl
rt	nhiệt độ phòng
[kim loại]	phức chất của kim loại

CHEMISTRY FOR A BETTER TOMORROW

100+ BÀI TẬP

CHUỖI PHẢN ỨNG HỮU CƠ



LÊ ĐỨC THÀNH

MỤC LỤC

CHỦ ĐỀ 1. PHẢN ỨNG CƠ BẢN CỦA CÁC NHÓM CHỨC	7
1. Captodiamine	7
2. Ammosamide B	8
3. Multistriatin	9
4. Abscisic acid	10
5. Centrolabin	11
6. Oncinotin-11-one	12
7. Platynecin	13
8. Levorphanol	14
9. Tamiflu	15
10. Tamiflu	16
11. Laurenene	17
12. PS-5	18
13. Vernolepin & Vernomenin	19
CHỦ ĐỀ 2. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ	21
I. Các phản ứng chuyển vị thường gặp	21
II. Luyện tập	24
1. Dẫn xuất của Podophyllotoxin	24
2. Ethyl (3-nitropyridin-4-yl)carbamate	25
3. Dẫn xuất của phthalazinone	26
4. β -longipinene	27
5. Crinine	28
6. Byssochlamic acid	29
7. Tổng hợp lõi Carbocyclic của Tricycloclavulone	31
8. Tổng hợp toàn phần Rhein và Diacerhein	32
9. Tổng hợp khung tricyclic của Cyathin	33
10. Stenine	34
11. Glycyrol	35
12. α -Oplopenone	37
CHỦ ĐỀ 3. PHẢN ỨNG PERICYCLIC	38
I. Sơ lược về phản ứng Pericyclic	38
II. Luyện tập	39
1. Lamellodysidine A	39
2. Vincadiformine	40
3. Himbacine	41
4. Xylopinin	42

5. Veticadinol	43
6. Amabiline	44
7. Codeine	46
CHỦ ĐỀ 4. PHẢN ỨNG COUPLING	48
I. Sơ lược về các phản ứng Coupling	48
II. Luyện tập.....	49
1. Strychnine.....	49
2. Chất chủ vận Minalrestat.....	50
3. Sertraline.....	51
4. Dolabellatrienone	52
5. Archazolide A.....	53
100 CHUỖI TỔNG HỢP TOÀN PHẦN	56
1. DAB1	56
2. LAB1.....	57
3. DAB1	58
4. Retronecine	59
5. Luciduline	60
6. pHTX.....	61
7. Nankakurine B	62
8. Lyconadin C.....	63
9. Histrionicotoxin.....	64
10. Retronecine	65
11. Heliotridine.....	66
12. Prostaglandin E2.....	67
13. Prostaglandin A1.....	68
14. Hydrocodone	70
15. Gephyrotoxin.....	71
16. 16,18-Reserpinediol	73
17. Ningalin D	74
18. Cedrol.....	76
19. 5-epi-trans-DHQ-195A.....	77
20. Chinensiolide B.....	78
21. Ibogamine	80
22. Aplydactone.....	81
23. Batrachotoxin	83
24. Berkeleyone A	85
25. Himalensine A.....	86
26. Stellentin E.....	88

27. <i>Pleuromutilin</i>	90
28. <i>Cephalocyclidin A</i>	91
29. <i>Scabrolide A</i>	92
30. <i>Dragmacidin F</i>	94
31. <i>Meloscine</i>	95
32. <i>Ryanodol</i>	96
33. <i>Pricrinine</i>	97
34. <i>Gymnosimine</i>	99
35. <i>Morphine</i>	101
36. <i>Eupalinilide E</i>	102
37. <i>Paspalinine</i>	103
38. <i>Rhodonoids A</i>	105
39. <i>Conidiogenol</i>	106
40. <i>Dihydroxanthatin</i>	107
41. <i>Murrayazoline</i>	108
42. <i>Voacangalactone</i>	110
43. <i>Tetrapetalone A</i>	111
44. <i>Viridine</i>	113
45. <i>Salvileucalin B</i>	115
46. <i>Harringtonolide</i>	117
47. <i>Longeracinphyllin A</i>	119
48. <i>Lycoposerramine-S</i>	121
49. <i>Zygosporin E</i>	123
50. <i>Gelsemoxonine</i>	125
51. <i>Aspergillin PZ</i>	127
52. <i>Flueggine A</i>	128
53. <i>Asperaculin A & Penifulvin D</i>	130
54. <i>Guanacastepene N</i>	131
55. <i>Mitrephorone A</i>	132
56. <i>Salimabromide A</i>	134
57. <i>Wortmannin</i>	135
58. <i>Vinigrol</i>	136
59. <i>Lycoposerramine V</i>	139
60. <i>Camptothecin</i>	140
61. <i>Presilphiperfolan-8-ol</i>	141
62. <i>Oridonin</i>	142
63. <i>Kalihinol C</i>	144
64. <i>N-Carbomethoxy-10,22-dioxokopsane</i>	146
65. <i>Pentalenolactone</i>	147
66. <i>Mannolide C</i>	149

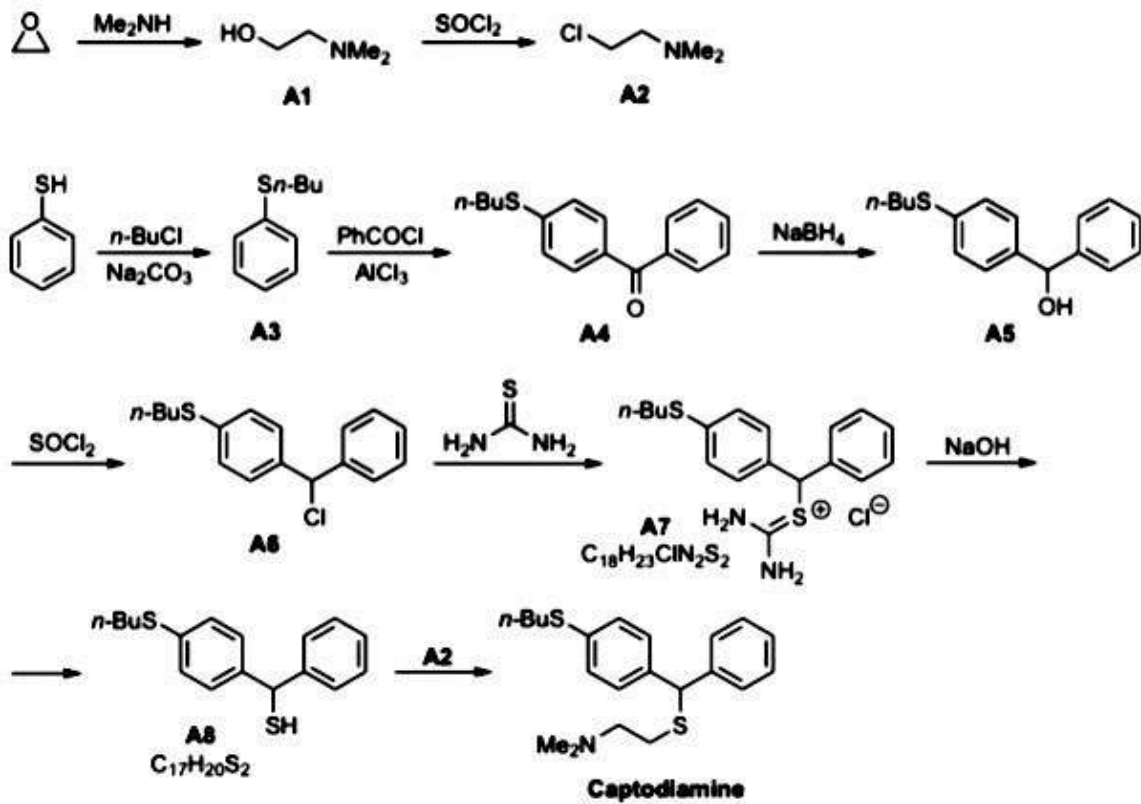
67. Calyciphylline R	151
68. Daphnegraciline	153
69. Quinine	155
70. Cladantholide	156
71. Bipolarine I	157
72. Phaeocaulisin A	158
73. Principinol D	159
74. Euphorikanin A	160
75. Corymine	161
76. Dactylolide	163
77. Lucidumone	165
78. Dendrobine	166
79. Vinigrol	167
80. Kopsifoline D	169
81. Arcutinine	170
82. Pluraflavin A des-carbohydrate	172
83. Communesin A	174
84. Cephanolide A	175
85. Mollanol A	176
86. Rameswaralide	178
87. 7-epi- β -Bulnesene	180
88. Nakadomarin A	181
89. Cycloclavine	183
90. Paniculatine	184
91. Dysidiolide	185
92. β -Amyrin	187
93. Dragmacidin D	189
94. Minflensine	191
95. Aspidophytine	192
96. Hirsutine	194
97. Magellanine	196
98. Magellanine	197
99. Cortistatin A	198
100. Cortistatin J	200

**CHUỖI PHẢN ỨNG HỮU CƠ TRONG ĐỀ THI CHỌN ĐỘI TUYỂN QUỐC GIA DỰ THI OLYMPIC
HOÁ HỌC QUỐC TẾ NĂM 2024**

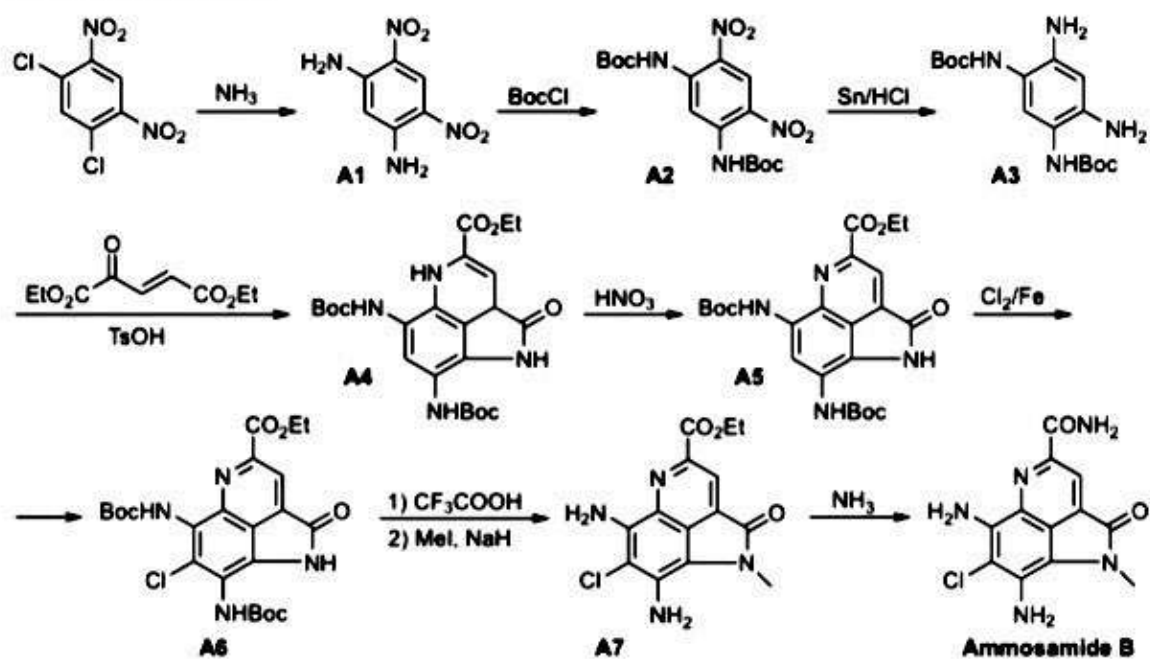
1. Nghiên cứu phản ứng hữu cơ	202
2. Chuyển hoá citronellal trong tinh dầu sả	203
3. Hoá học của indole	209
4. Tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên	213

CHỦ ĐỀ 1. PHẢN ỨNG CƠ BẢN CỦA CÁC NHÓM CHỨC

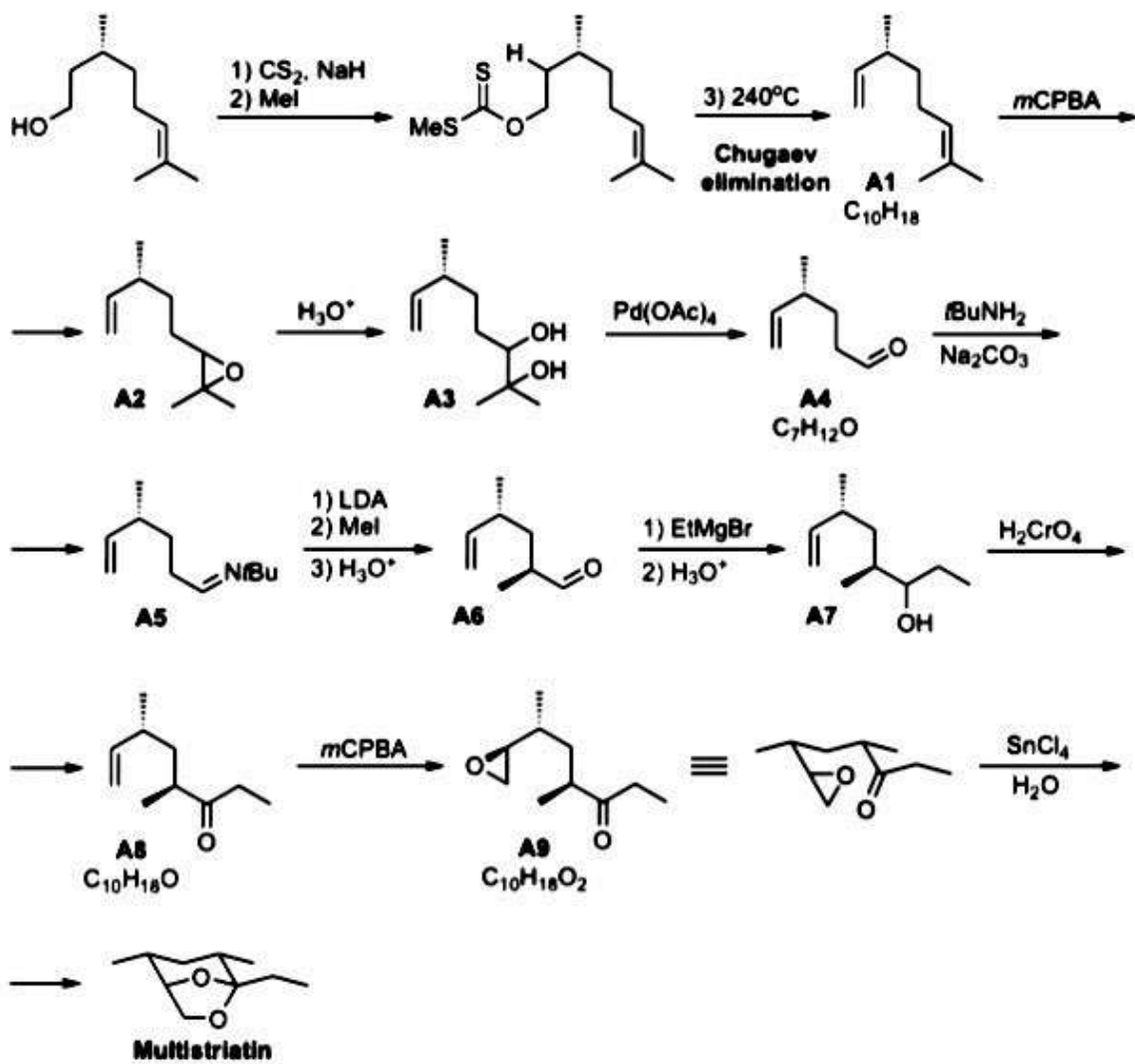
1. Captodiamine



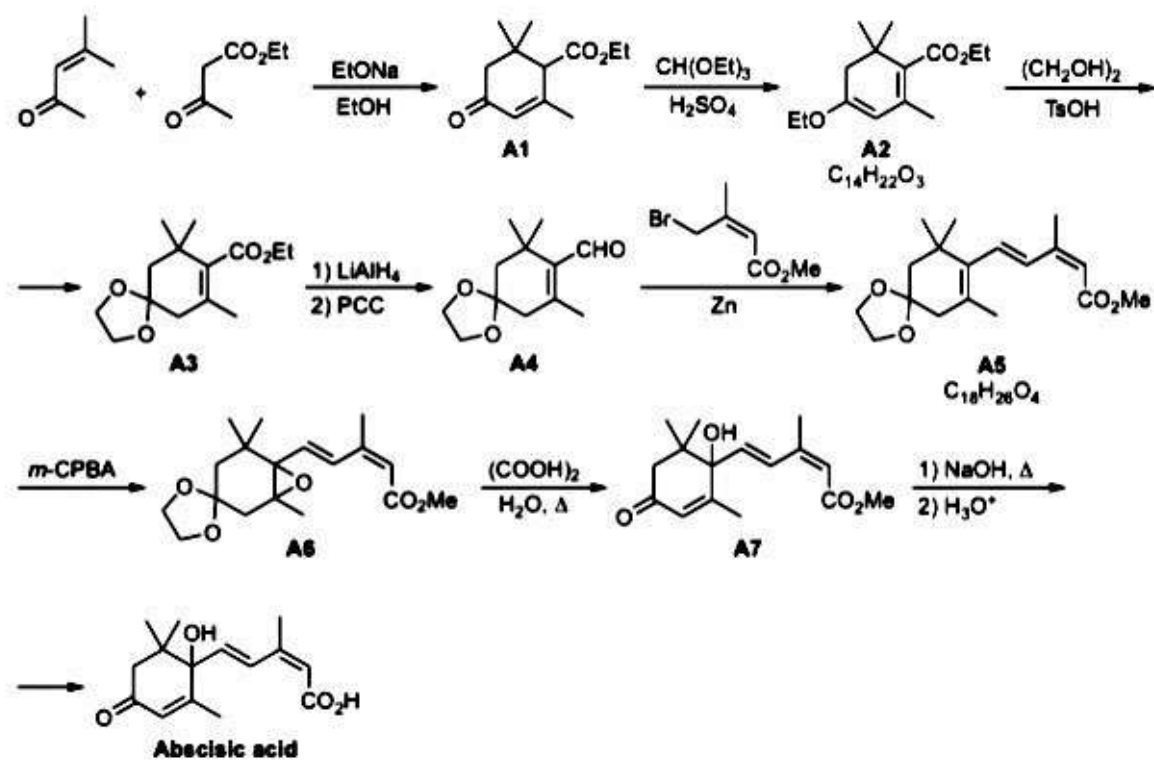
2. Ammosamide B



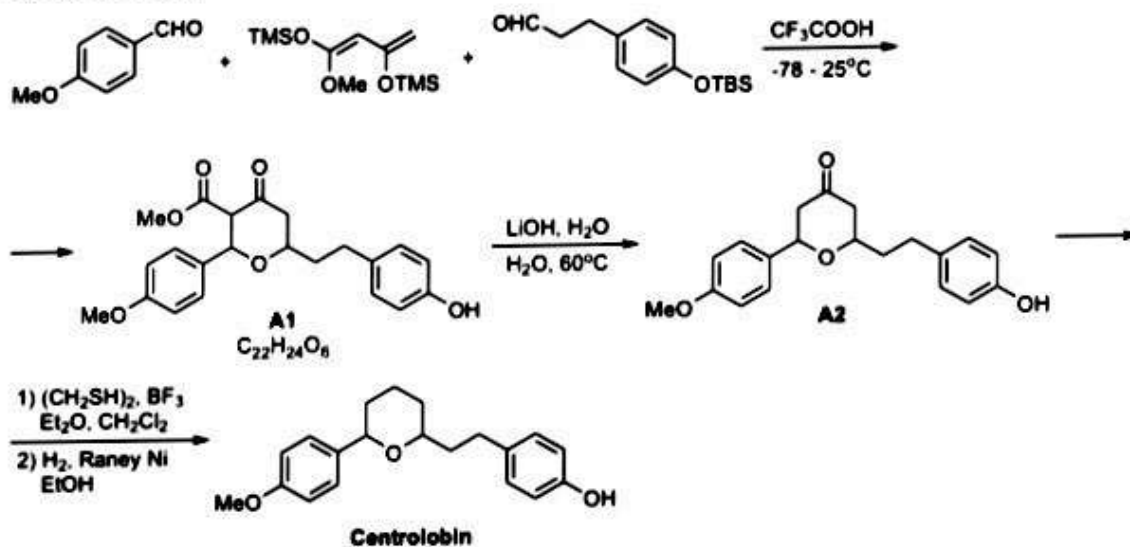
3. Multistriatin



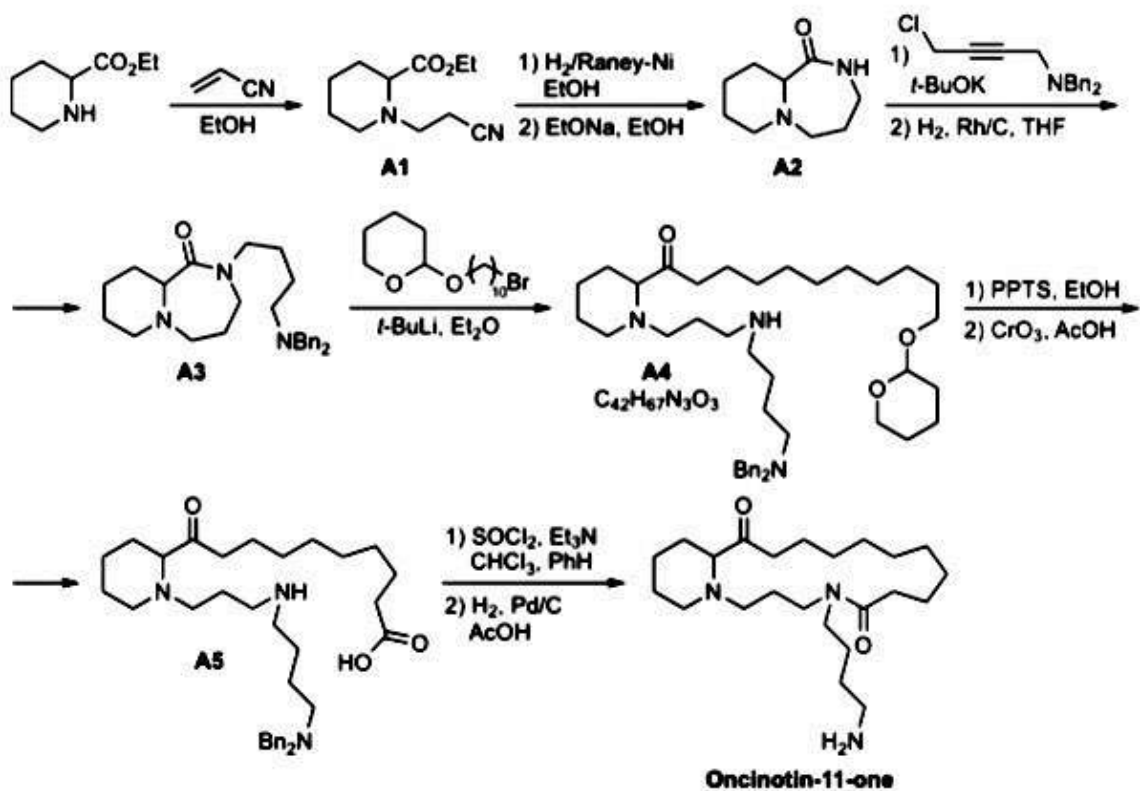
4. Absciscic acid



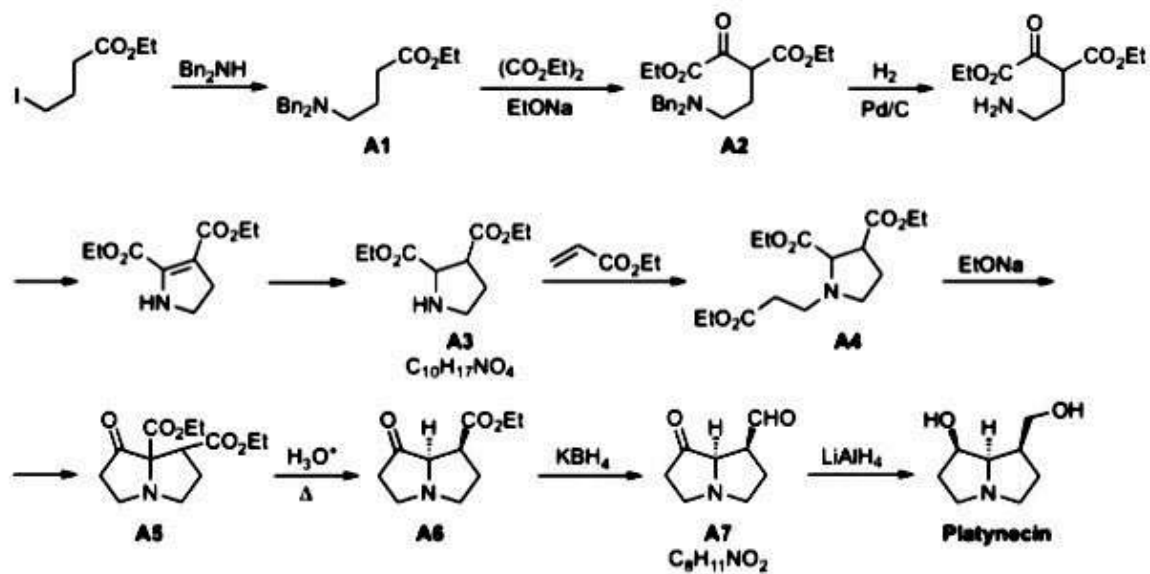
5. Centrolobin



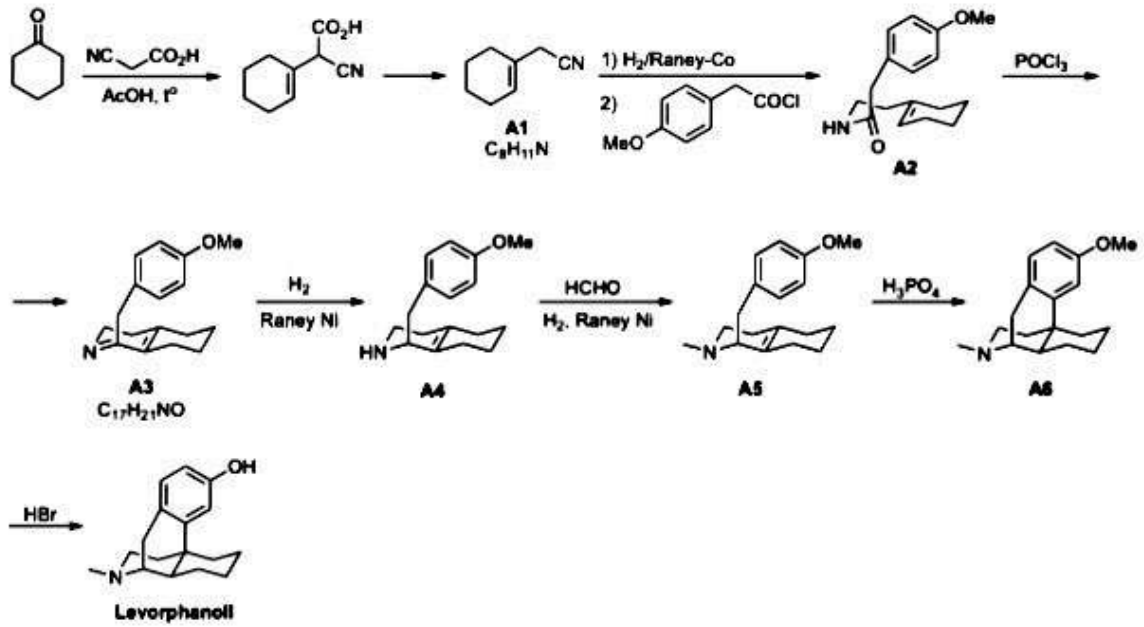
6. Oncinotin-11-one



7. Platynecin



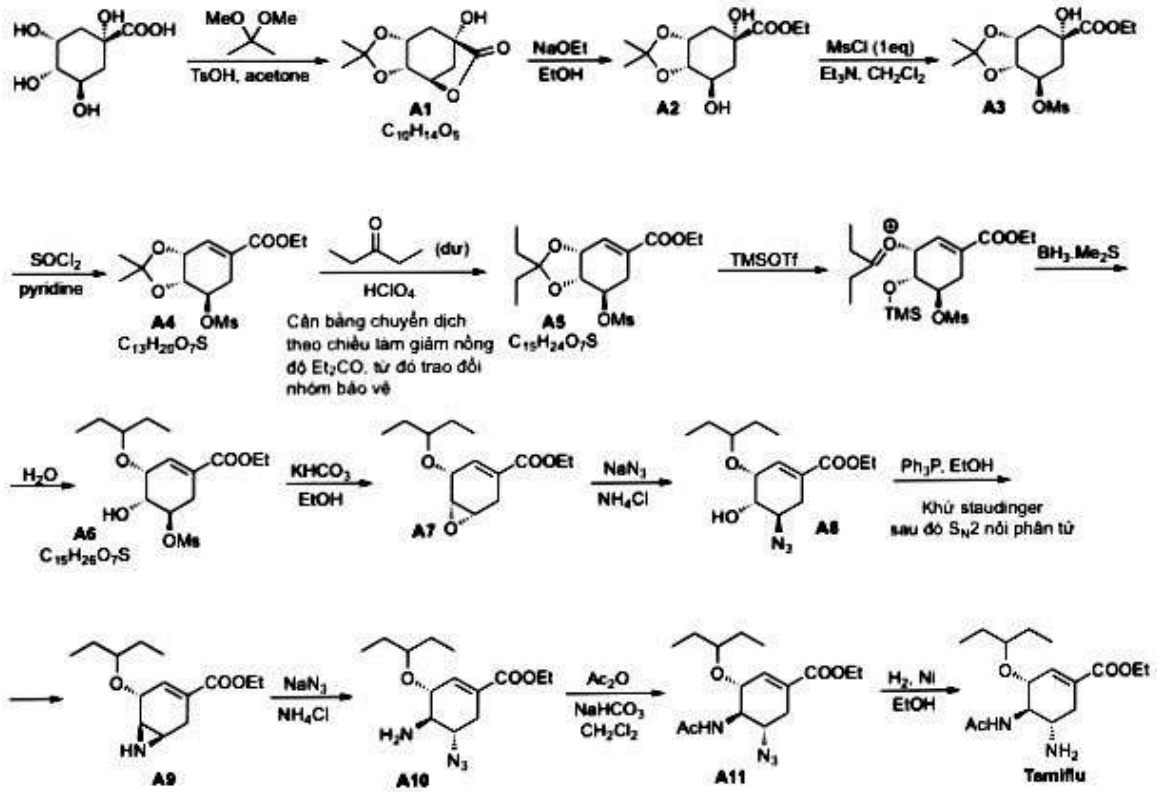
8. Levorphanol



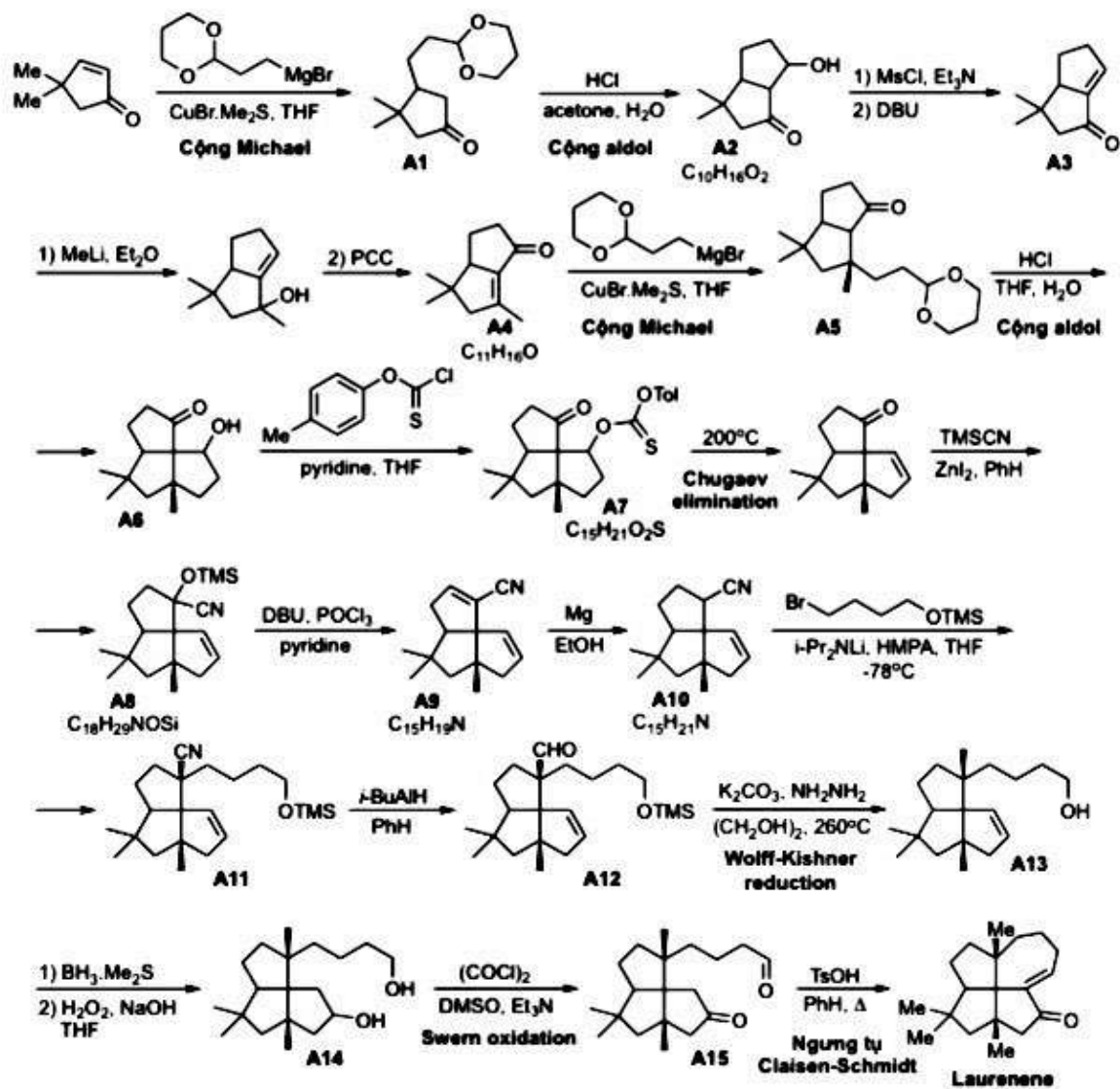
Chemical synthesis scheme for Tamiflu (Ezetimibe) starting from diethyl tartrate:

- Diethyl tartrate reacts with 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5,6-diol (MeO, OMe) in the presence of *p*-TsOH in toluene under reflux to form intermediate **A1**.
- A1** is reduced using LiAlH_4 and AlCl_3 in $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ to form intermediate **A2** ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_4$).
- A2** is oxidized using NaIO_4 in $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}$ to form intermediate **A3** (an aldehyde).
- A3** reacts with a sulfonamide derivative ($\text{S}(\text{NH}_2)_2$) in the presence of CuSO_4 and CH_2Cl_2 to form intermediate **A4** (an oxime).
- A4** undergoes an *aza*-Henry reaction with MeNO_2 and NaOH under UV light to form intermediate **A5** (a nitro compound).
- A5** is converted to intermediate **A6** using 1) MeOH , HCl and 2) Ac_2O , MeOH .
- A6** is oxidized using IBX in EtOAc and MeOH to form intermediate **A7** (a nitro ketone).
- A7** undergoes a conjugate Michael addition with a phosphonate derivative ($\text{EtO}-\text{P}(=\text{O})(\text{OEt})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$) using DBU , LiCl , and MeCN to form intermediate **A8**.
- A8** is converted to intermediate **A9** using IolSH , Cs_2CO_3 in EtOH .
- A9** is converted to Tamiflu (Ezetimibe) using 1) Zn , TMSCl , EtOH , 70°C and 2) K_2CO_3 .

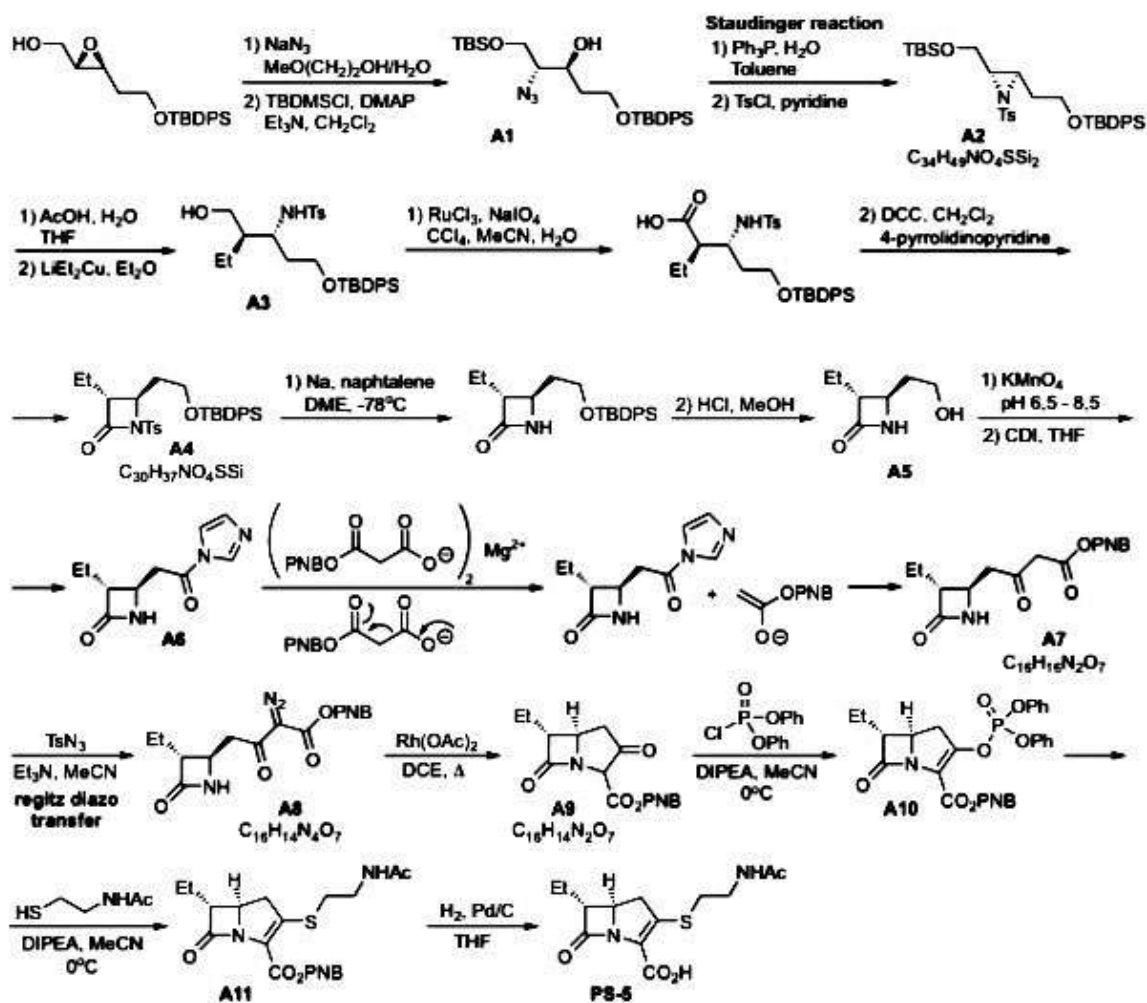
10. Tamiflu



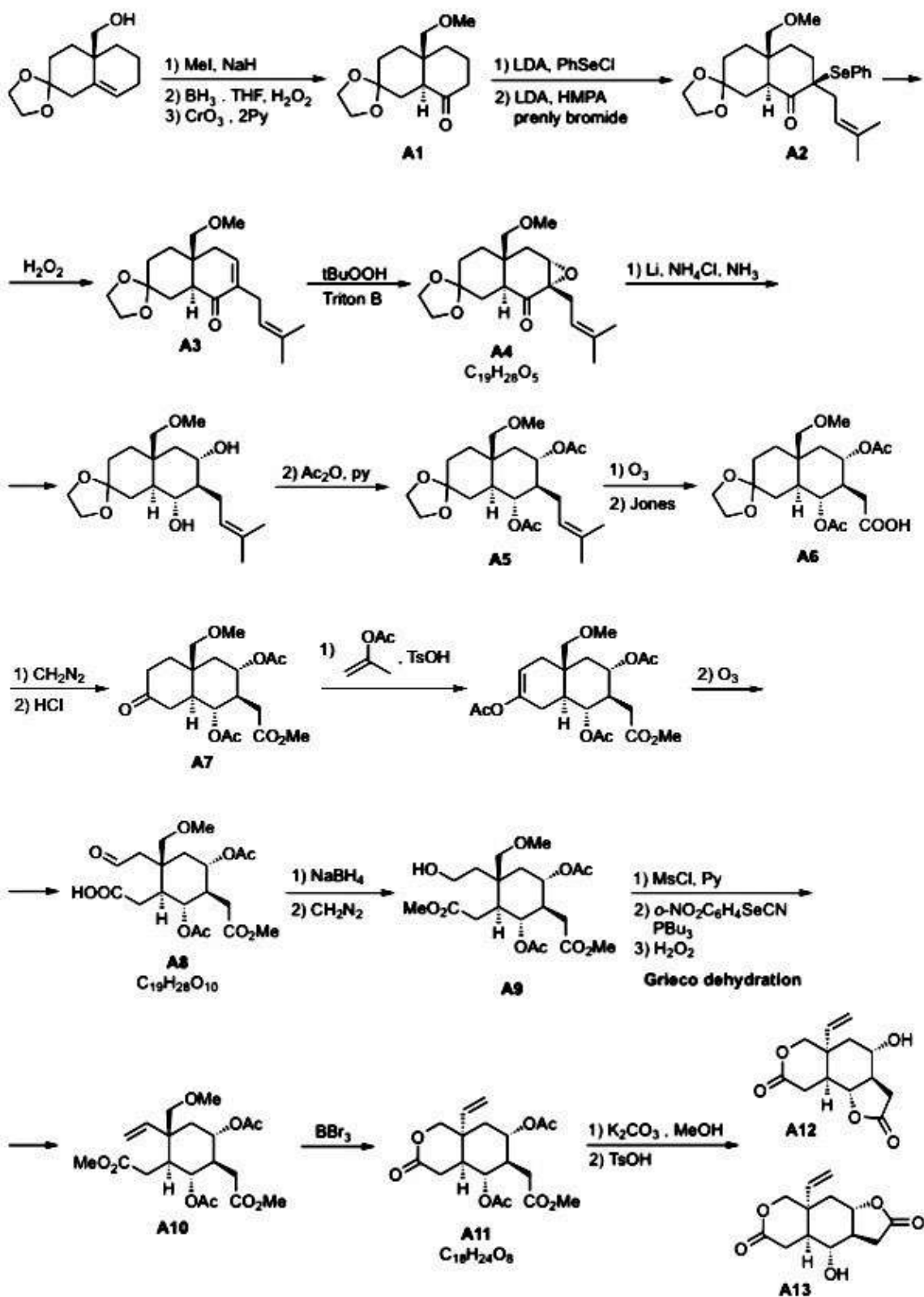
11. Laurenene

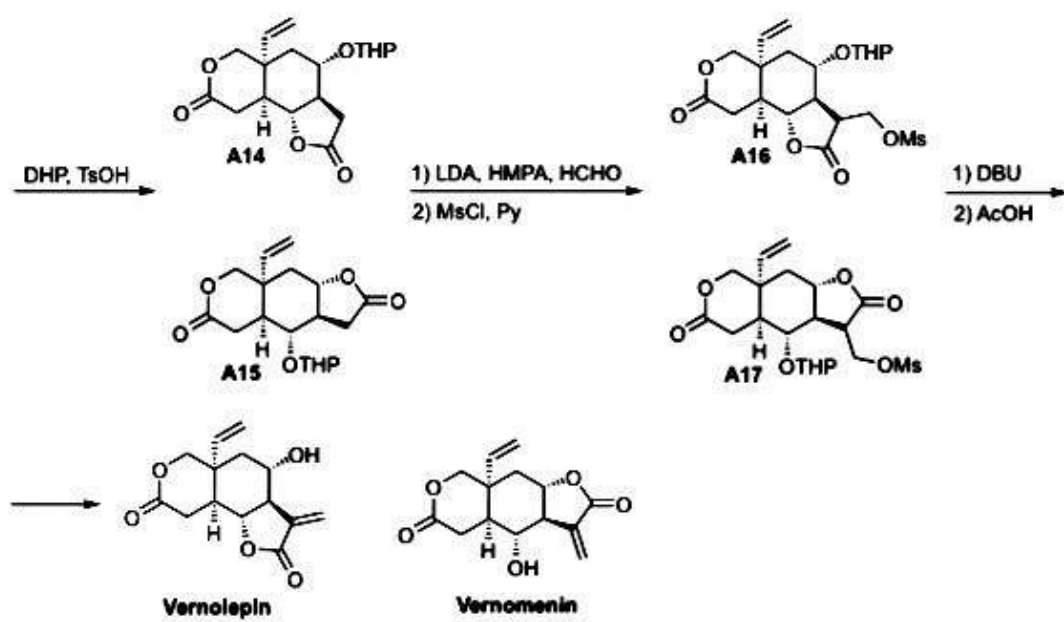


12. PS-5



13. Vernolepin & Vernomenin



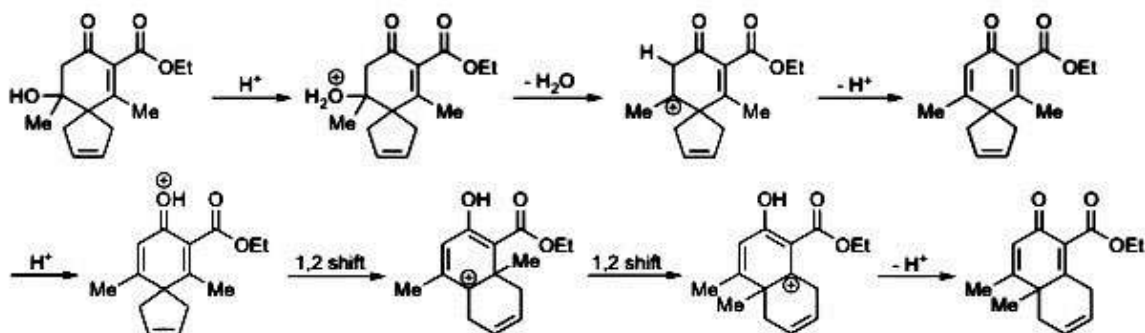


CHỦ ĐỀ 2. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

I. Các phản ứng chuyển vị thường gặp

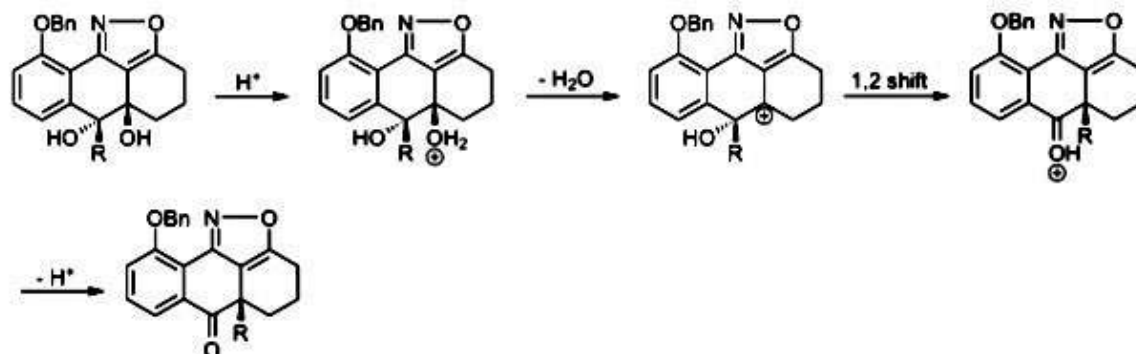
1.1. Chuyển vị Wagner–Meerwein

Đáp án



1.2. Chuyển vị Pinacol–Pinacolone

Đáp án



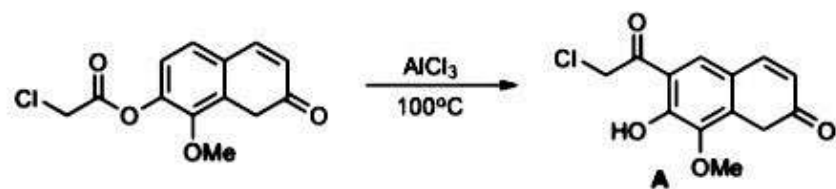
1.5. Chuyển vị Dienone–phenol

Đáp án



1.8. Chuyển vị Beckmann

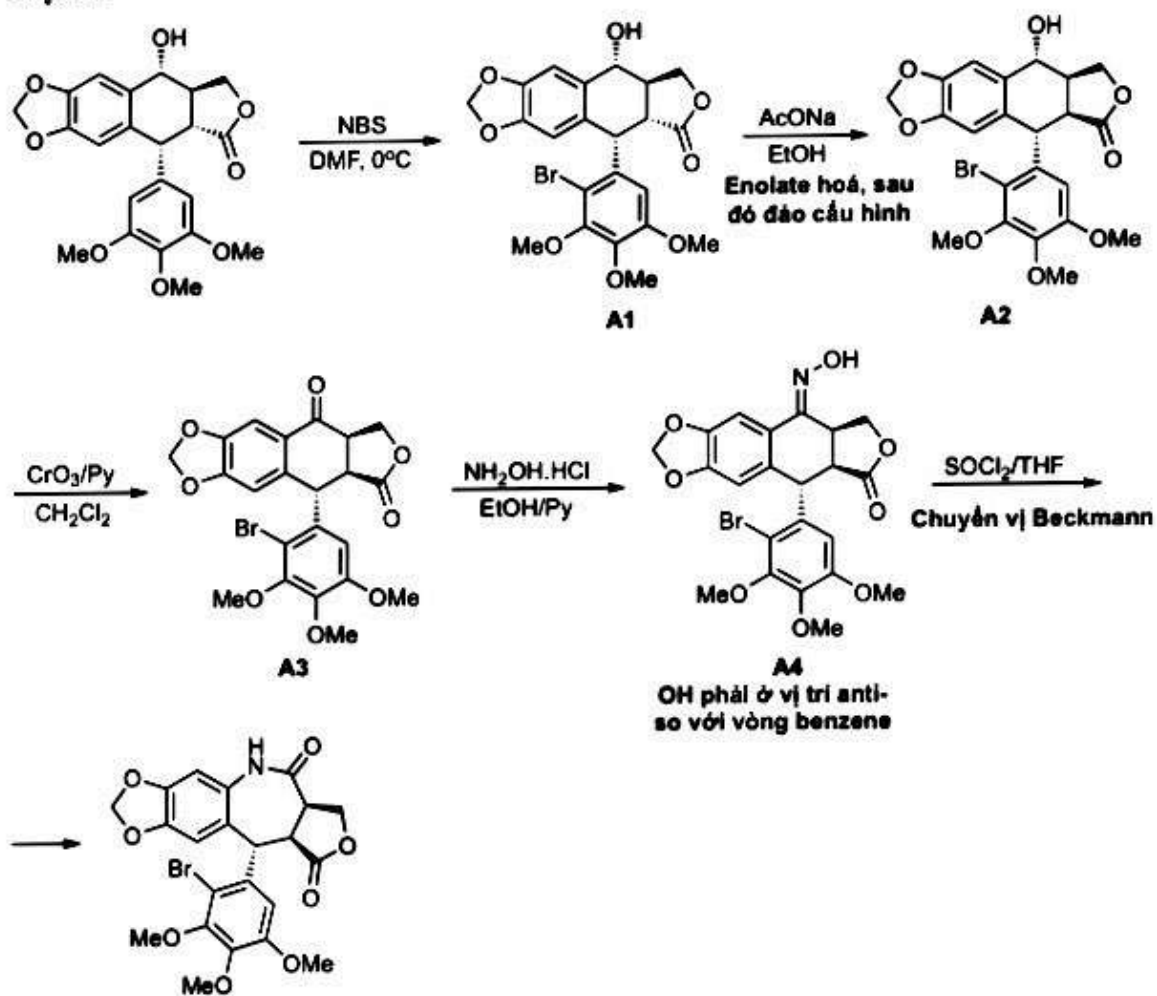
Đáp án



II. Luyện tập

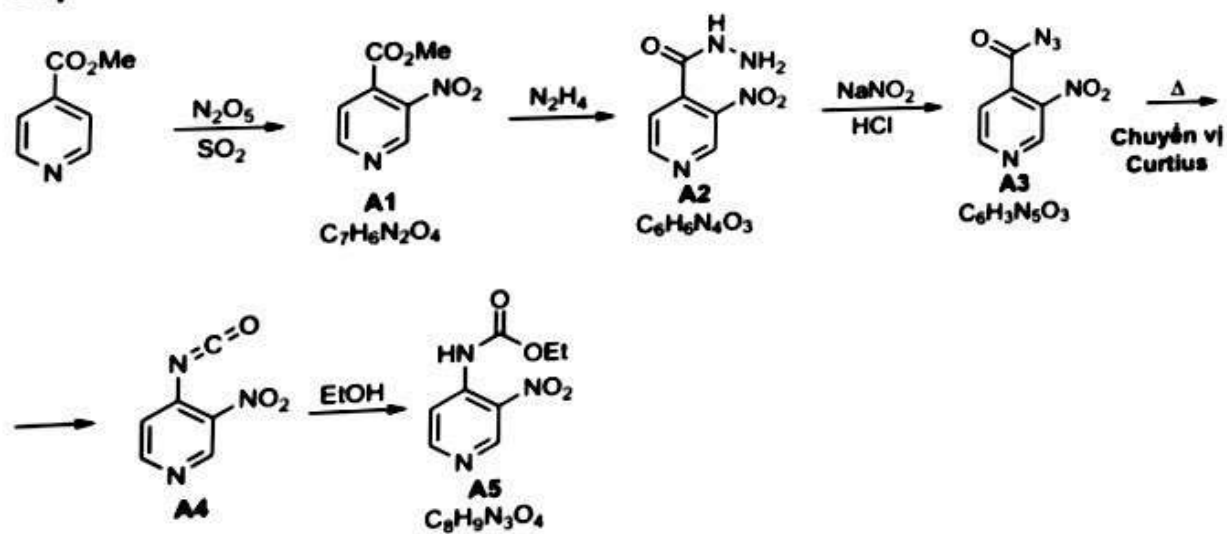
1. Dẫn xuất của Podophyllotoxin

Đáp án



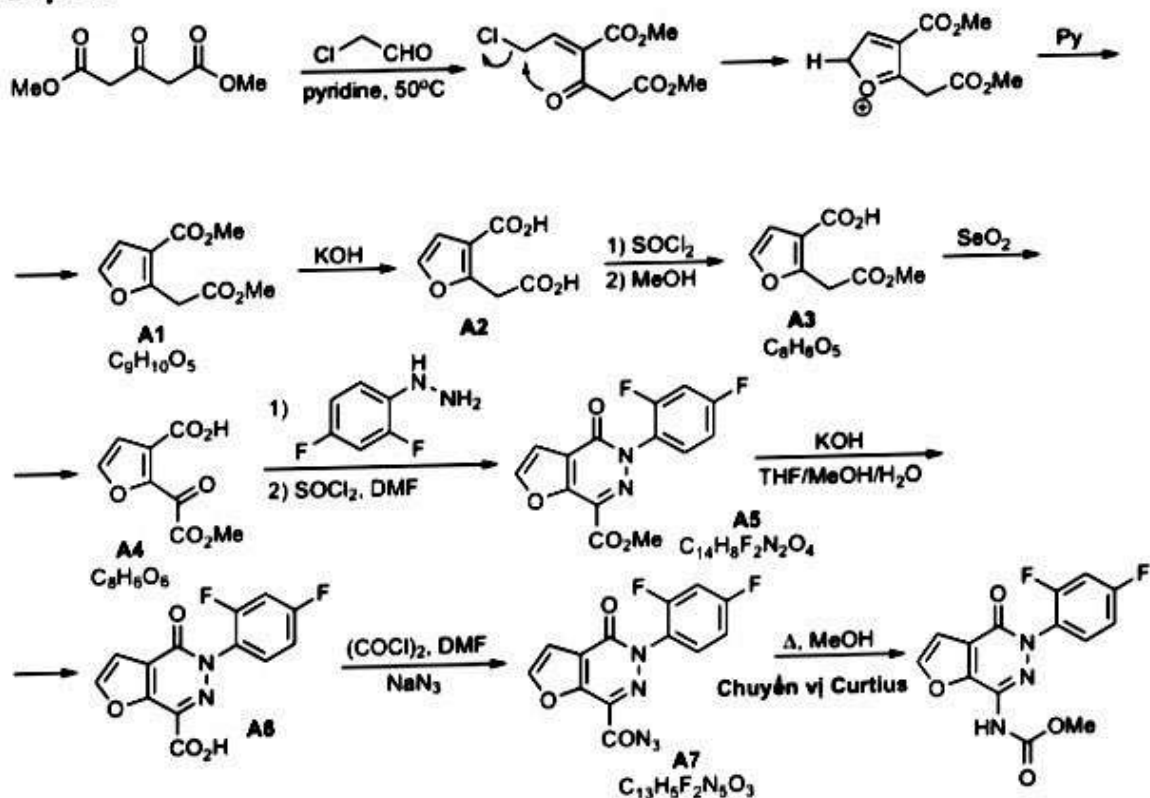
2. Ethyl (3-nitropyridin-4-yl)carbamate

Đáp án



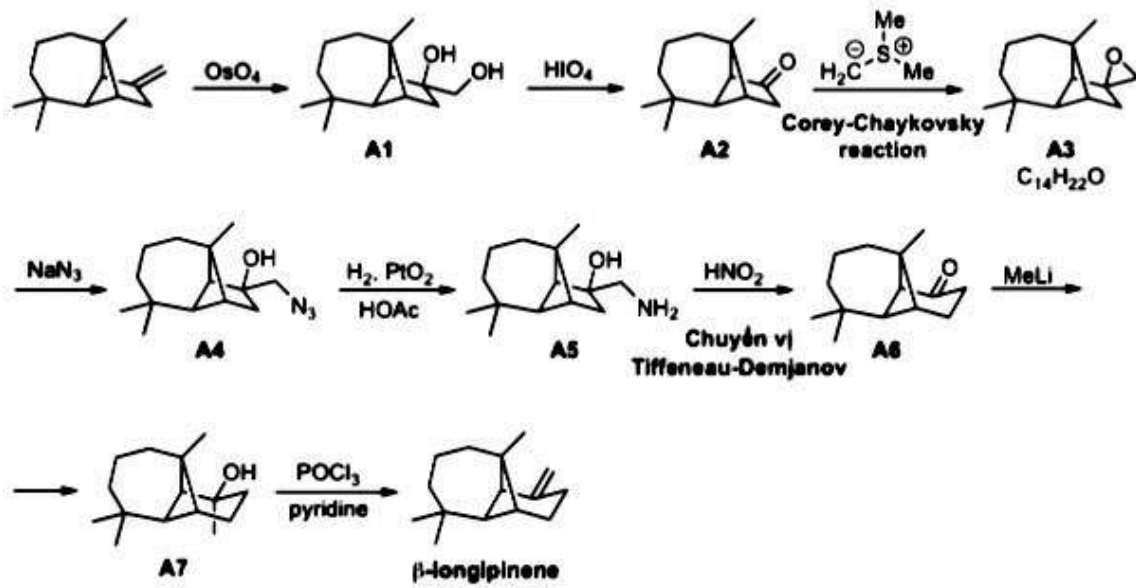
3. Dẫn xuất của phthalazinone

Đáp án



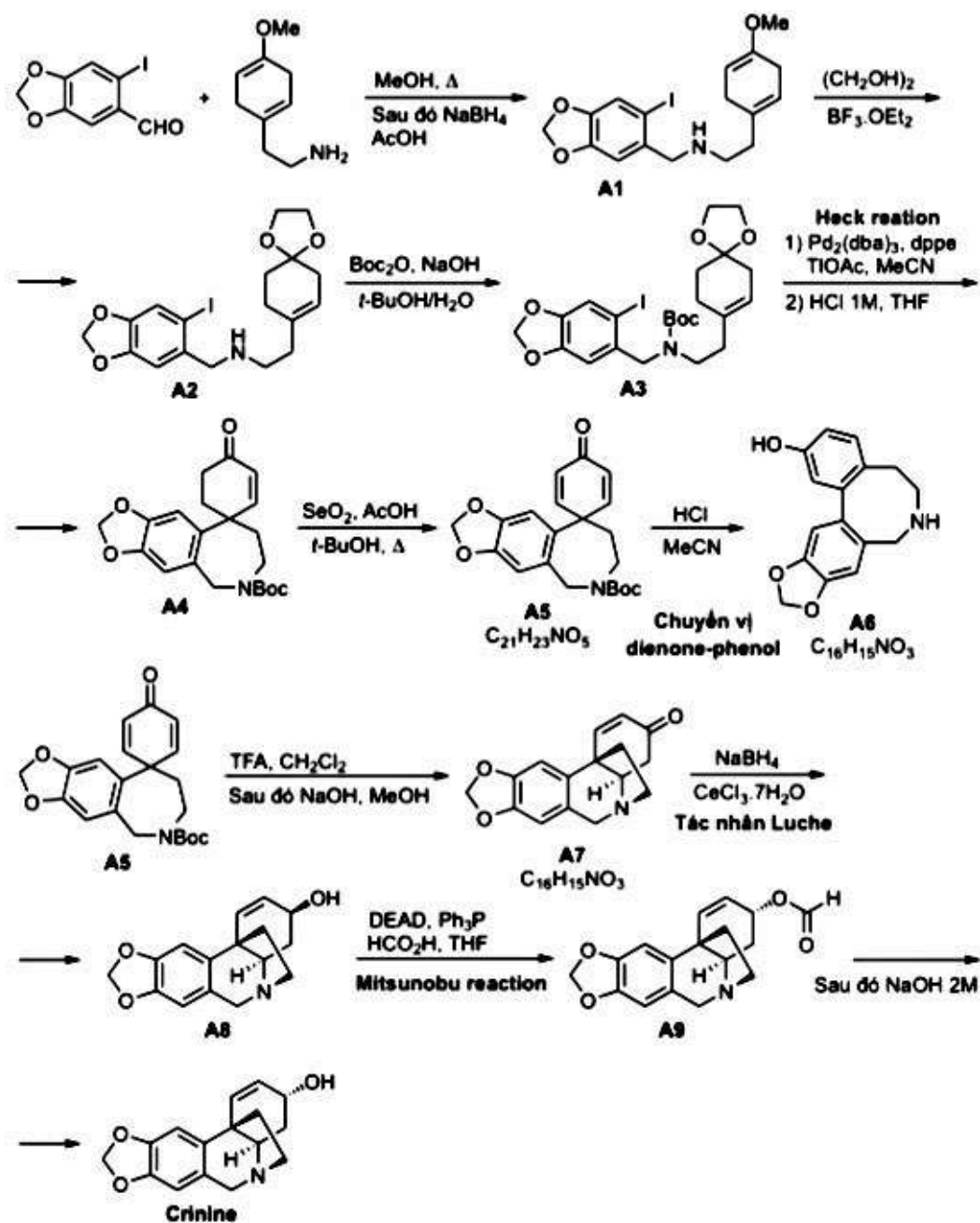
4. β -longipinene

Đáp án



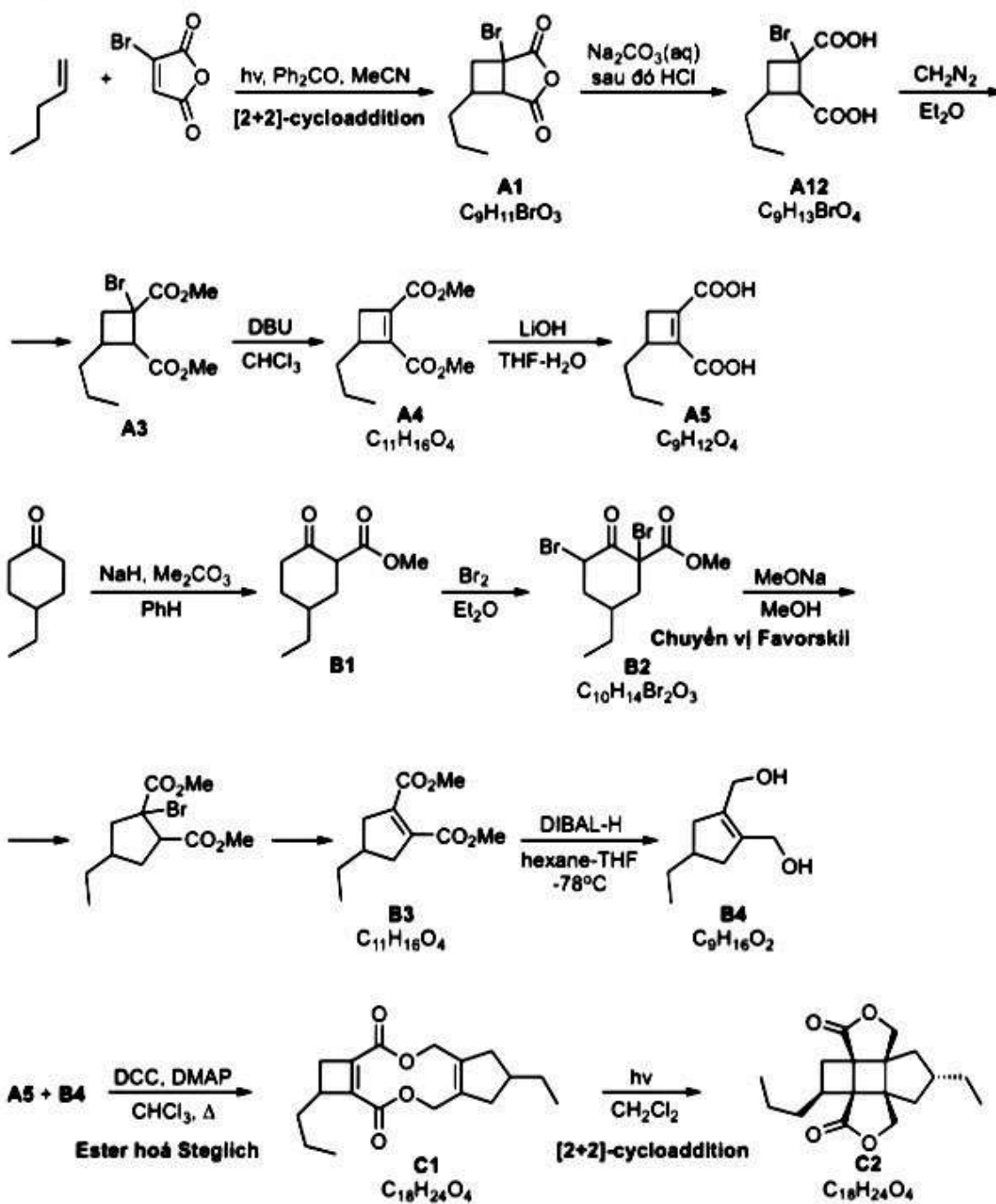
5. Crinine

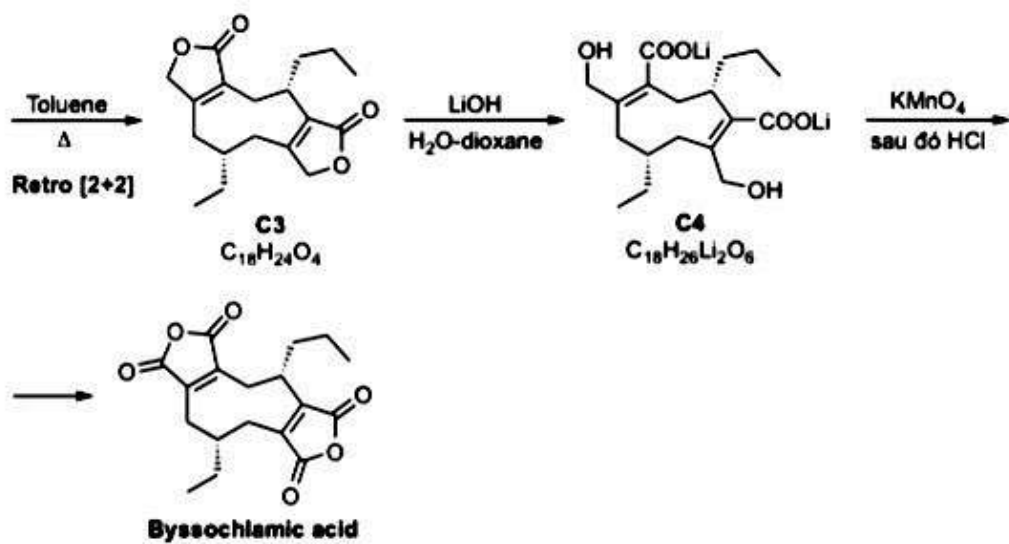
Đáp án



6. Byssochlamic acid

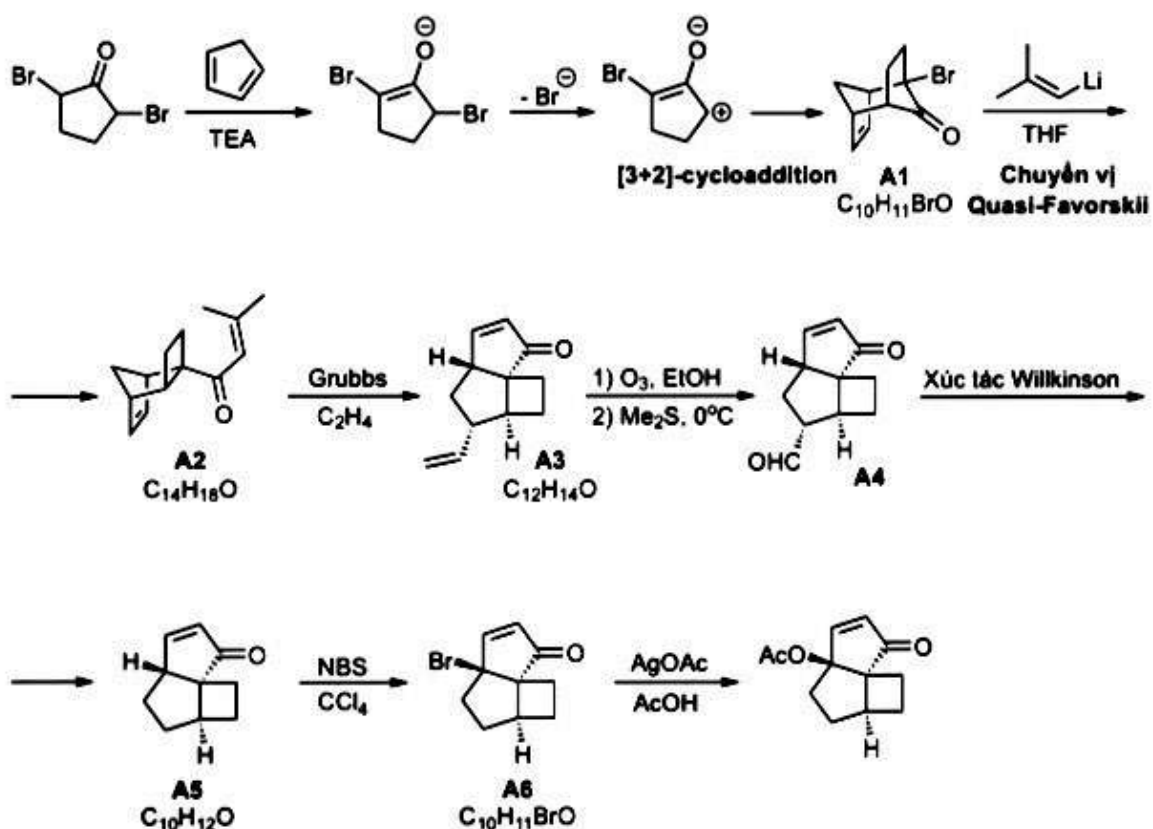
Đáp án





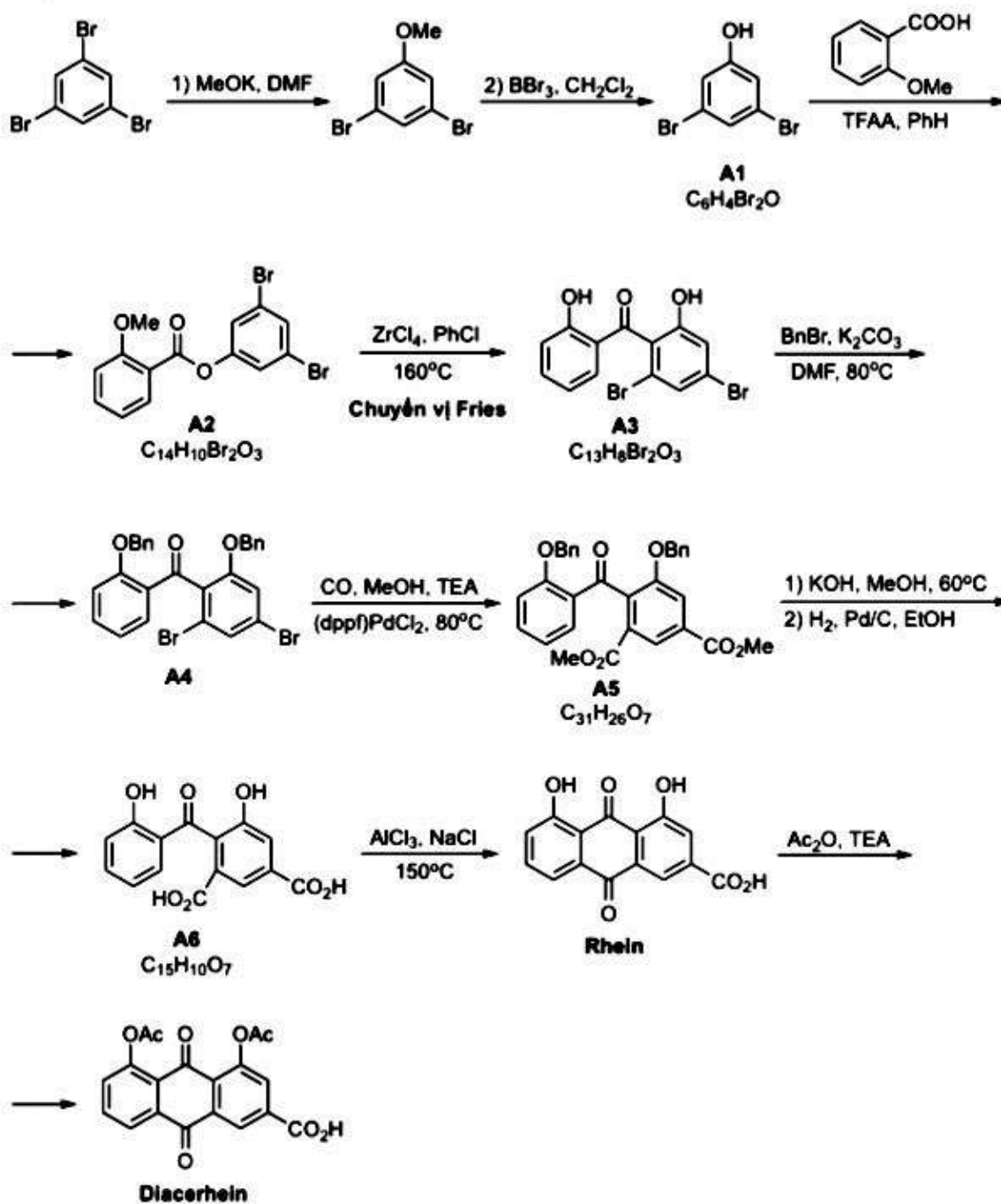
7. Tổng hợp lõi Carbocyclic của Tricycloclavulone

Đáp án



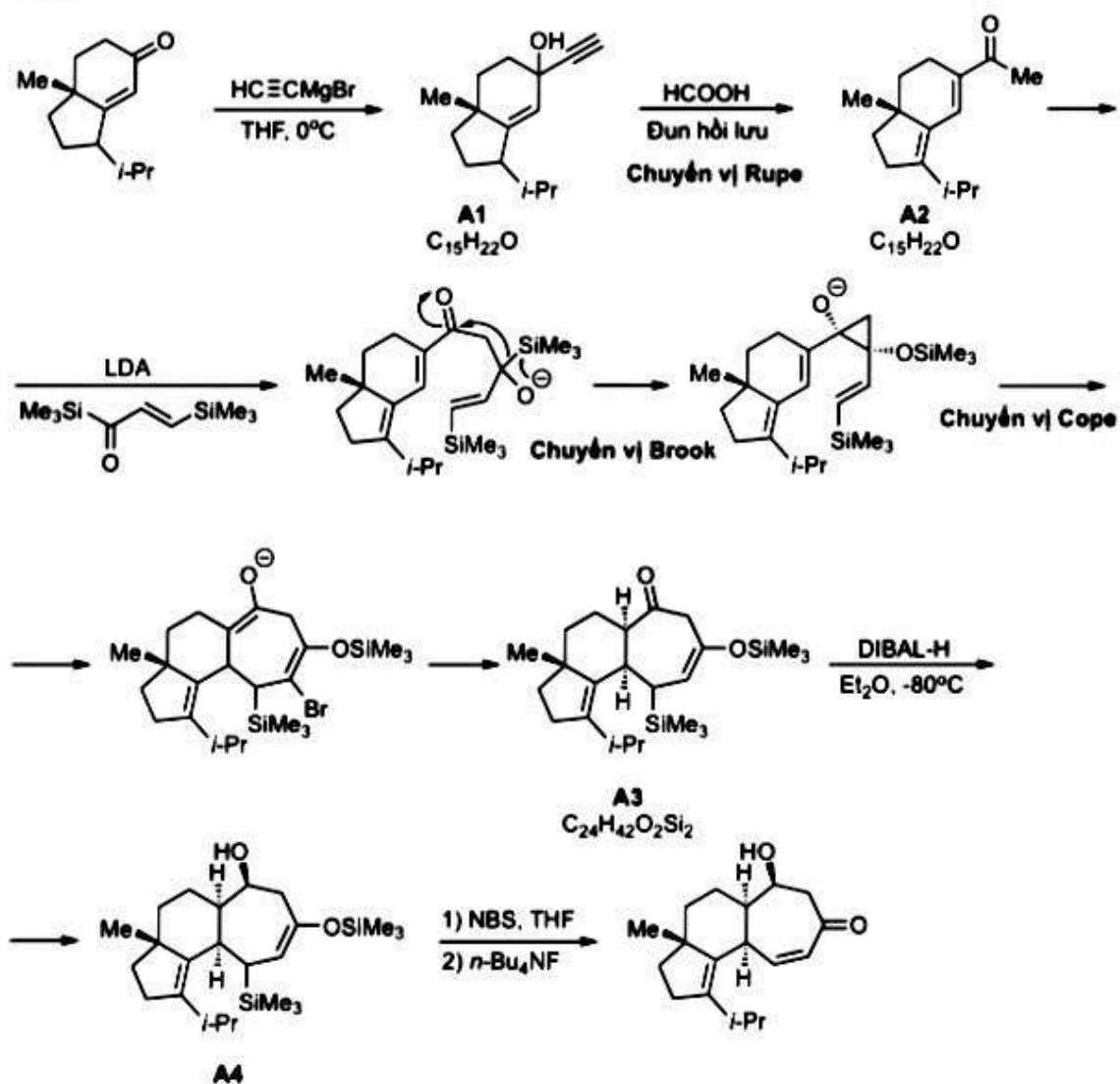
8. Tổng hợp toàn phần Rhein và Diacerhein

Đáp án

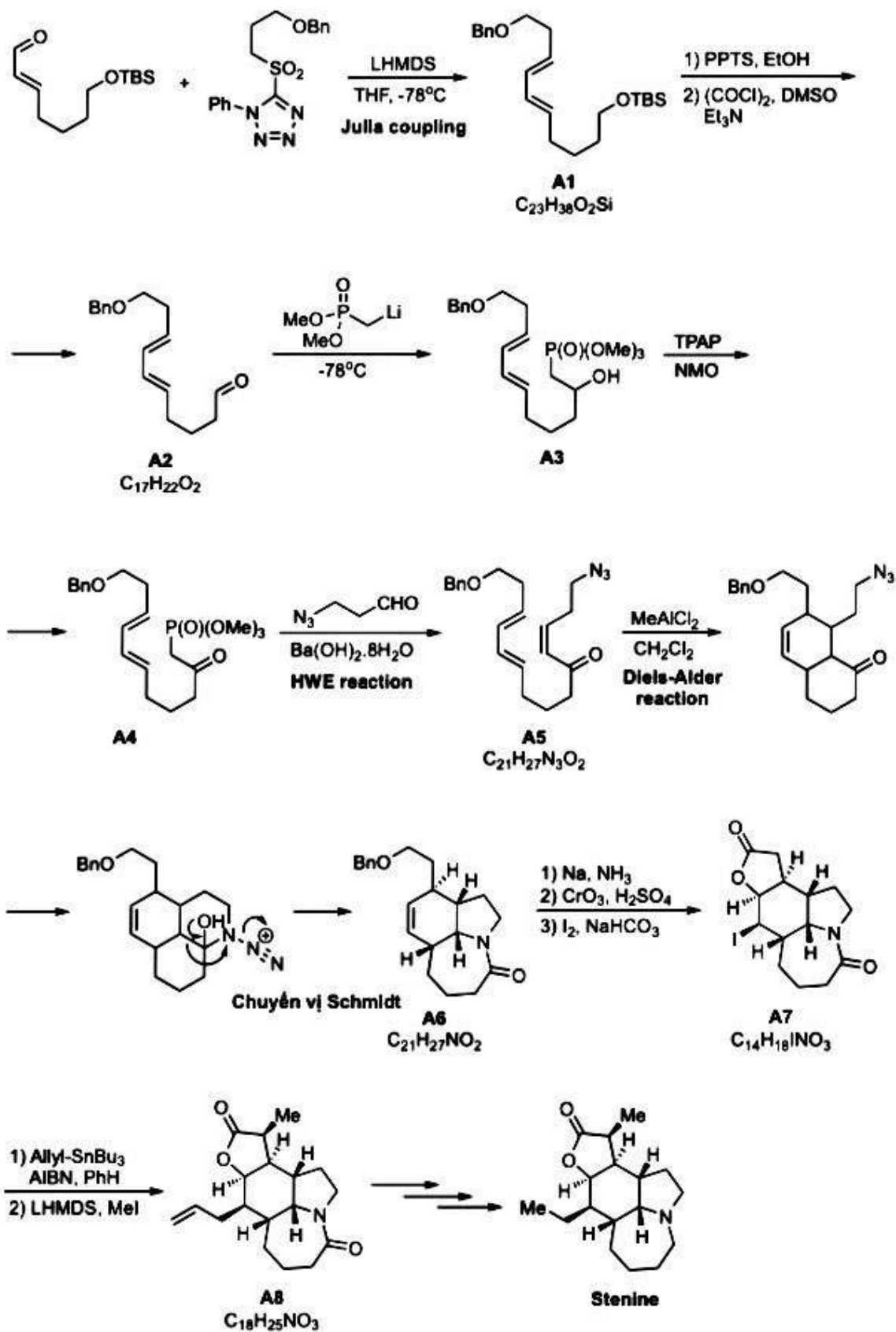


9. Tổng hợp khung tricyclic của Cyathin

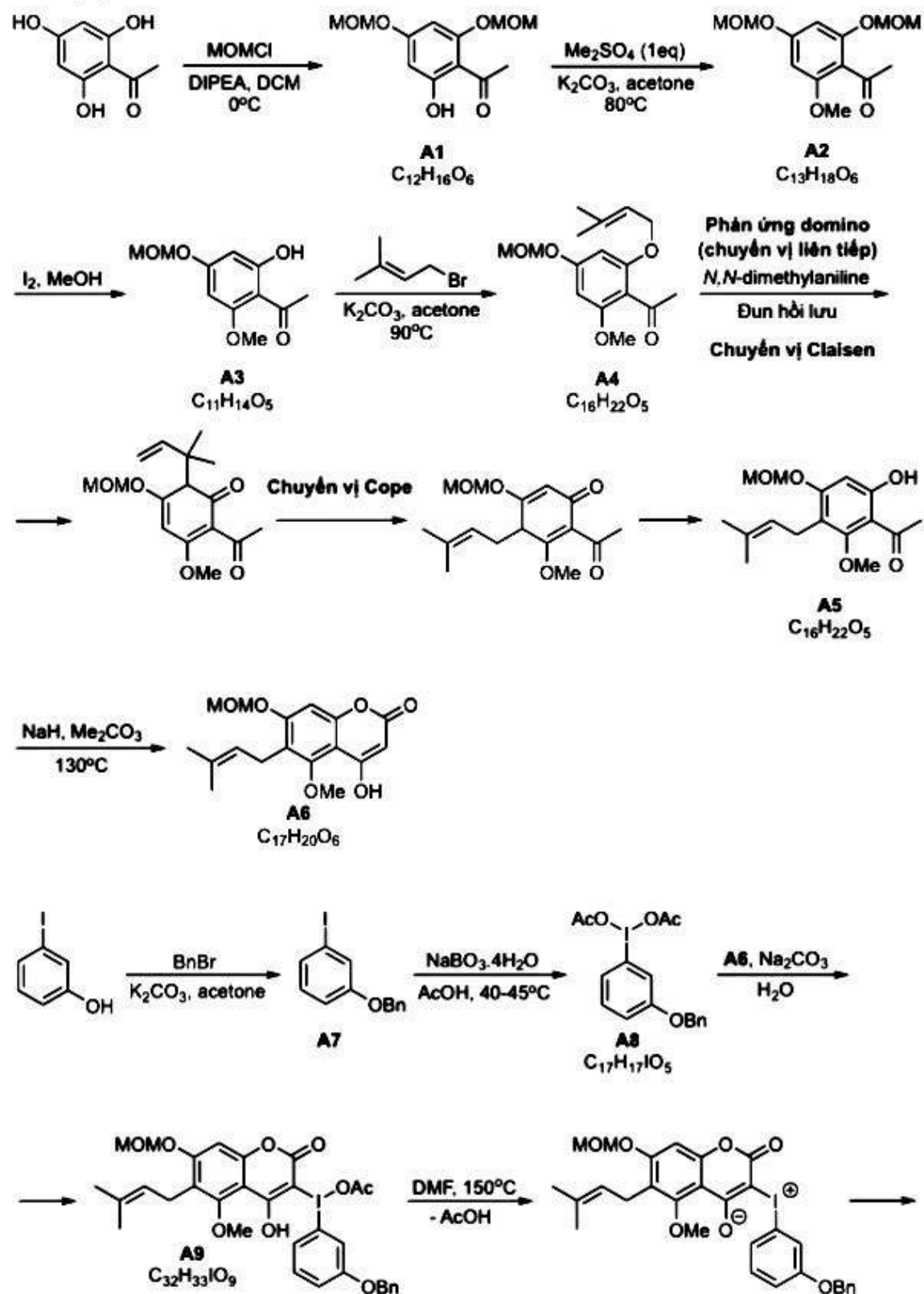
Đáp án

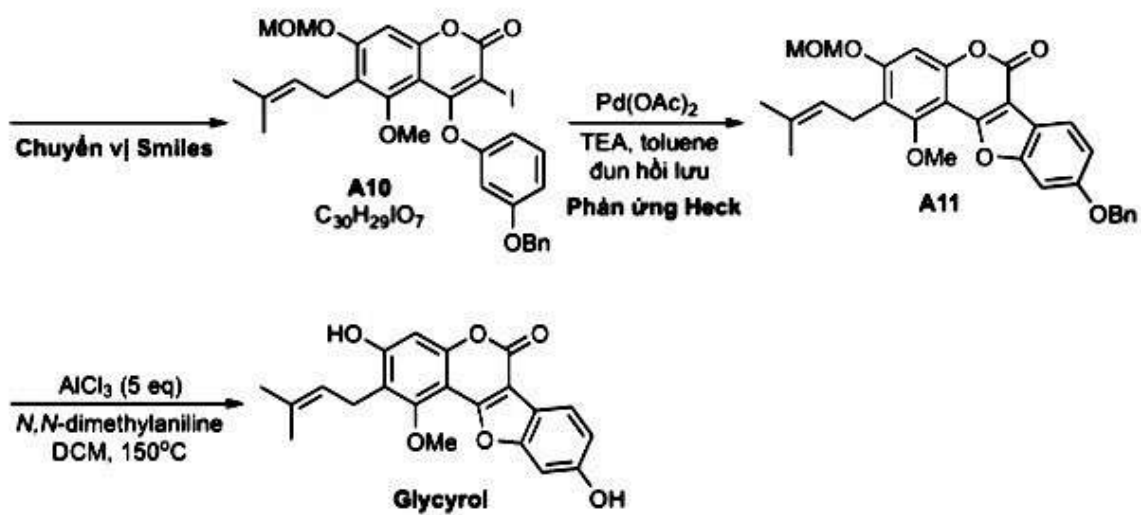


10. Stenine



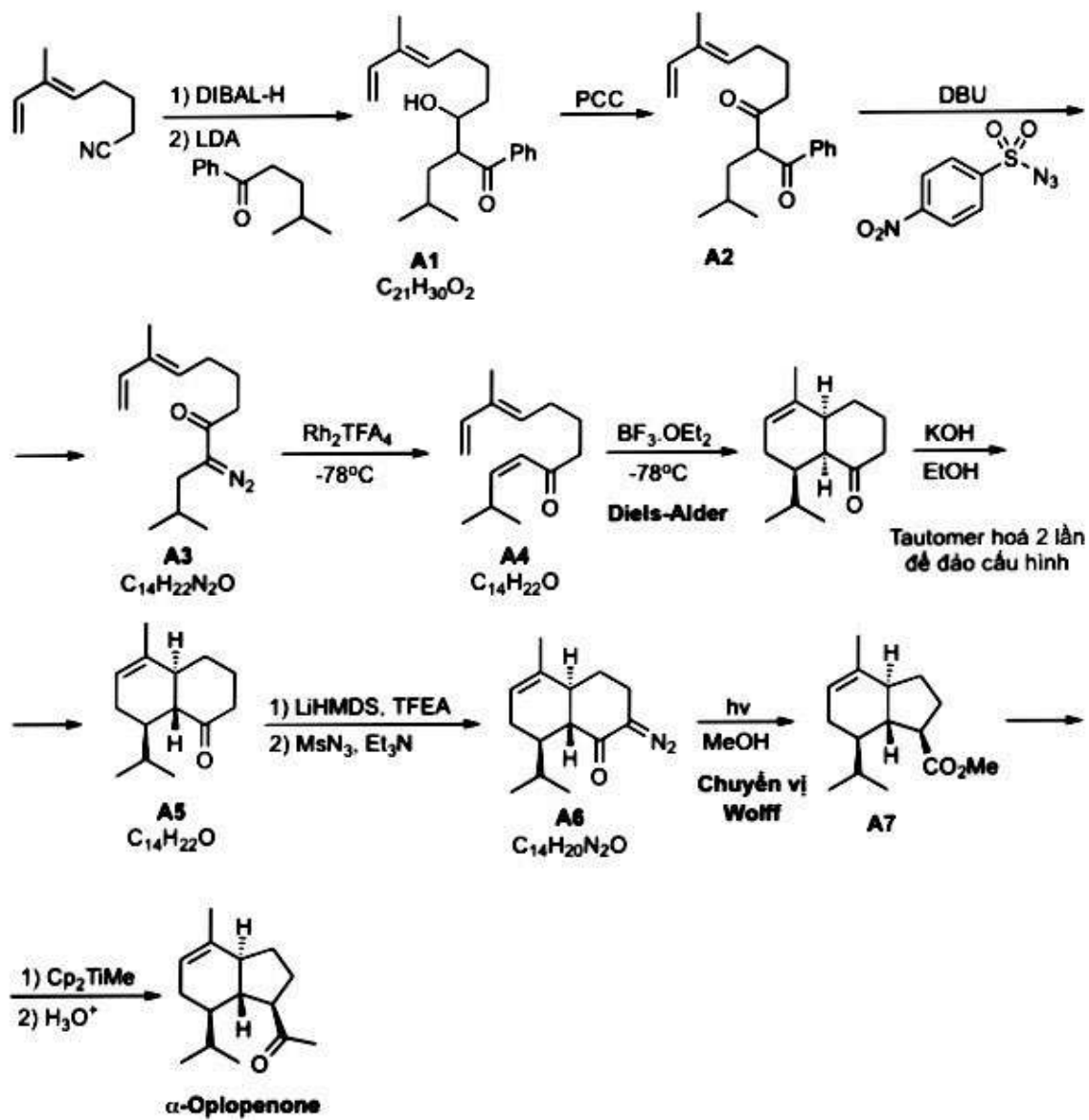
11. Glycyrol





12. α -Oplophenone

Đáp án

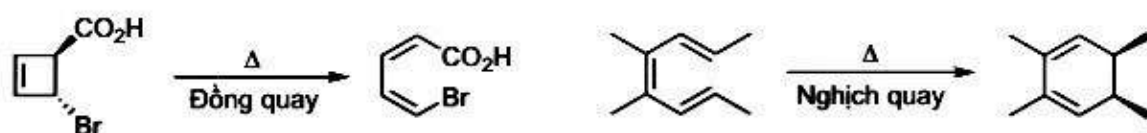


CHỦ ĐỀ 3. PHẢN ỨNG PERICYCLIC

I. Sơ lược về phản ứng Pericyclic

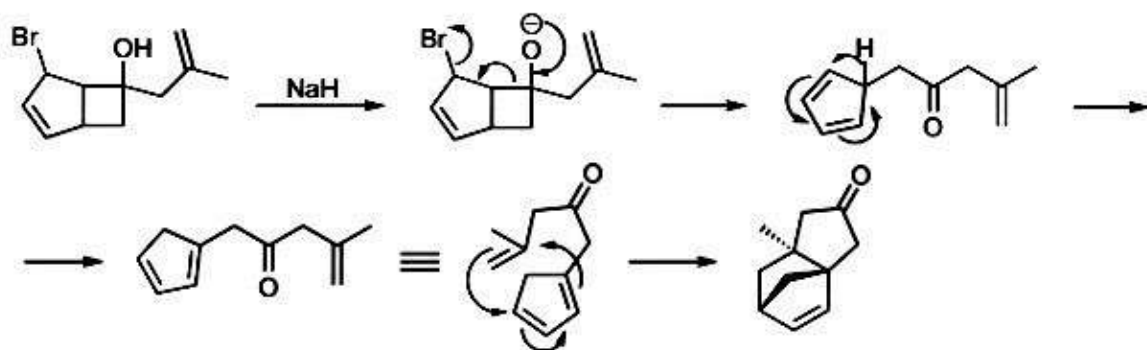
Ví dụ. Xác định sản phẩm các phản ứng sau:

Đáp án



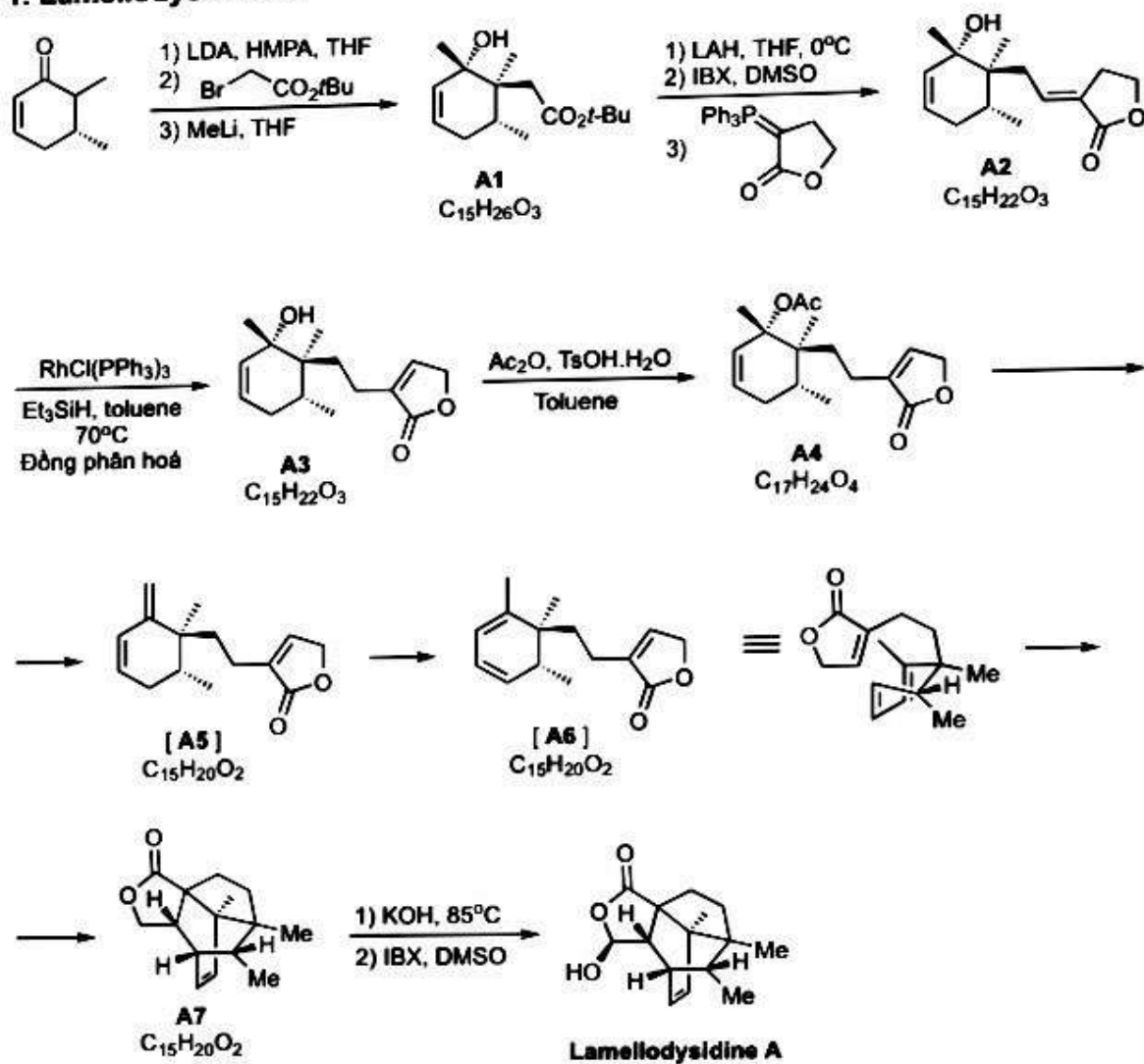
Ví dụ. Đề xuất cơ chế cho phản ứng sau.

Đáp án



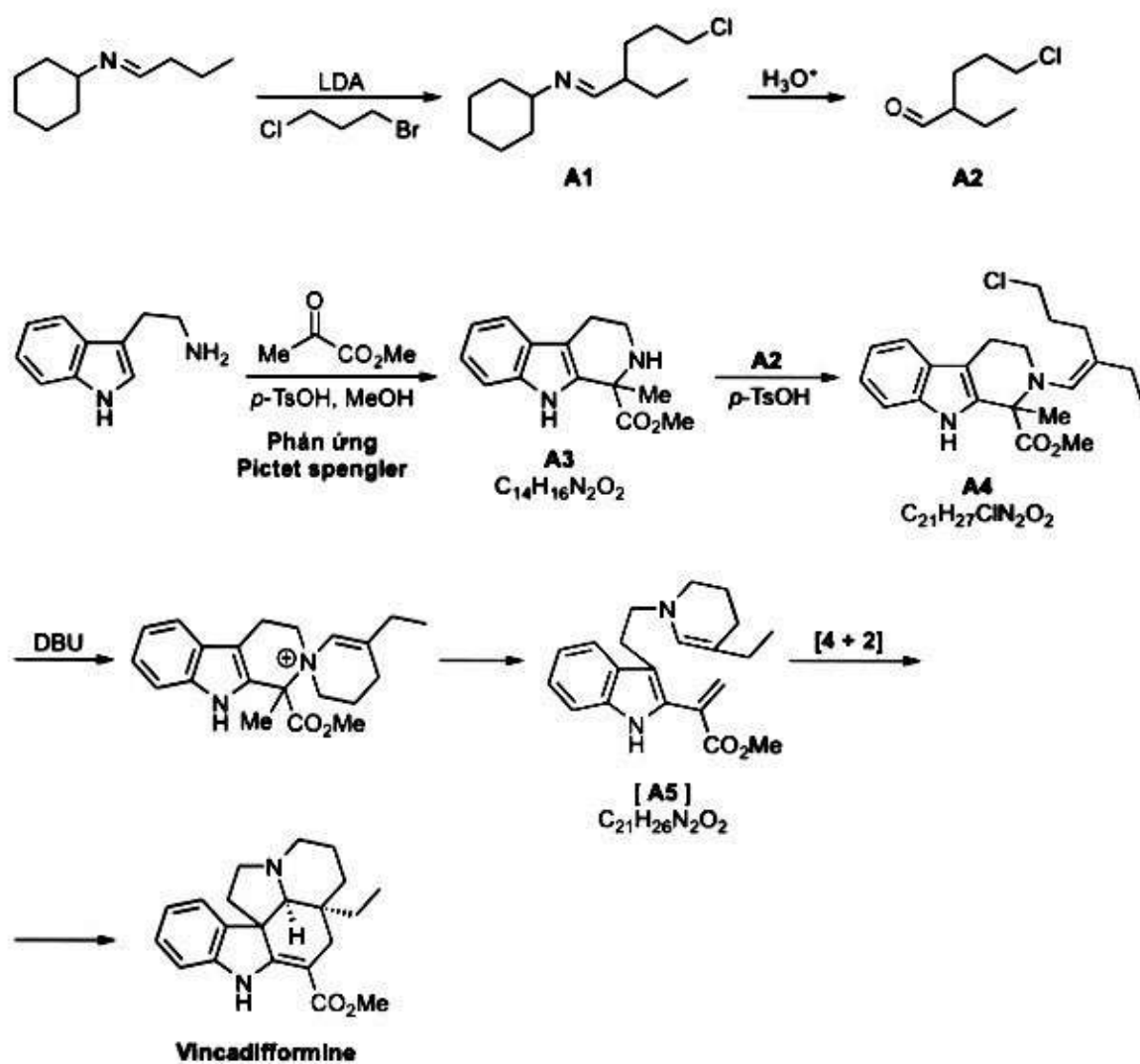
II. Luyện tập

1. Lamellodysidine A



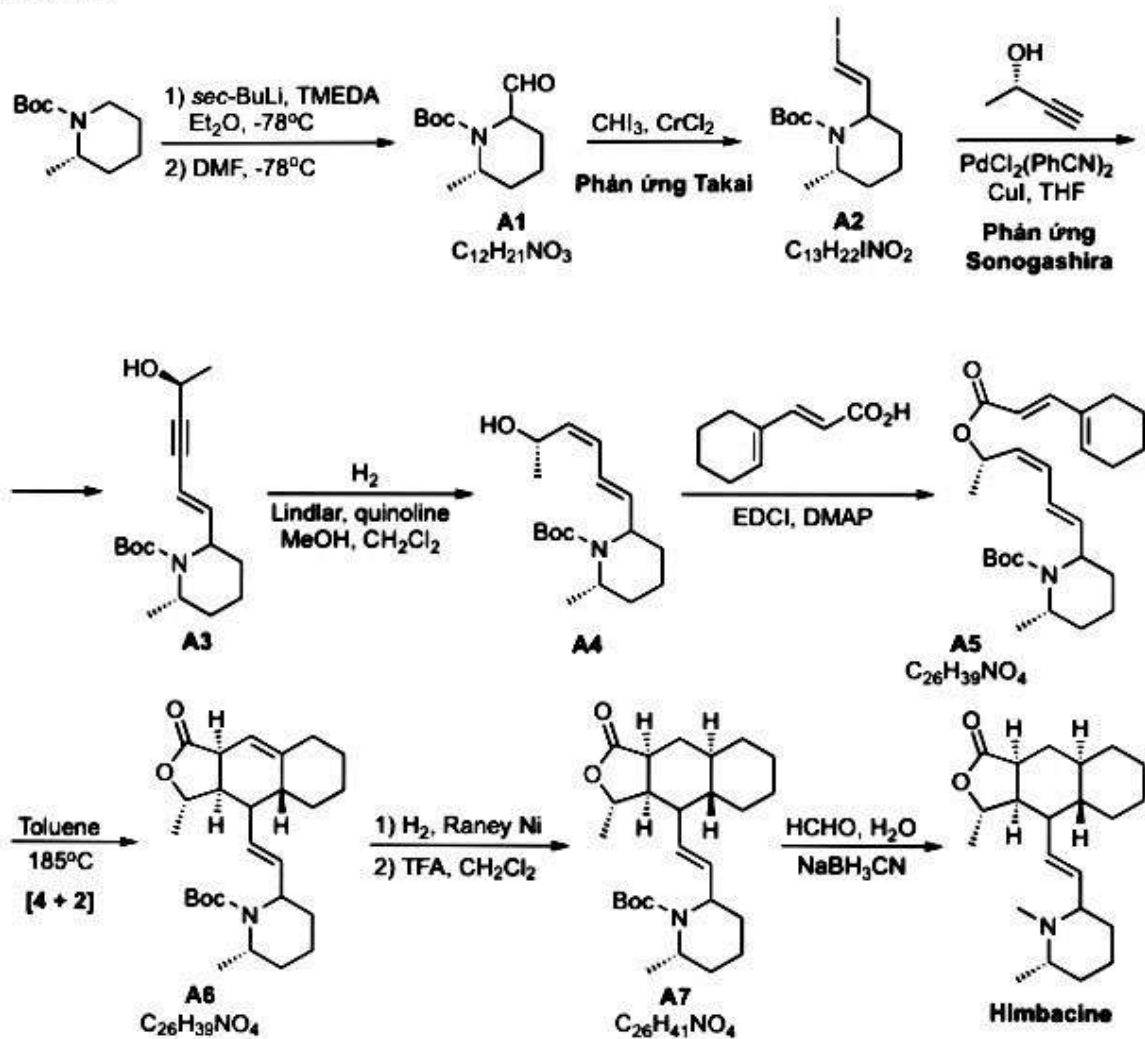
2. Vincadifformine

Đáp án



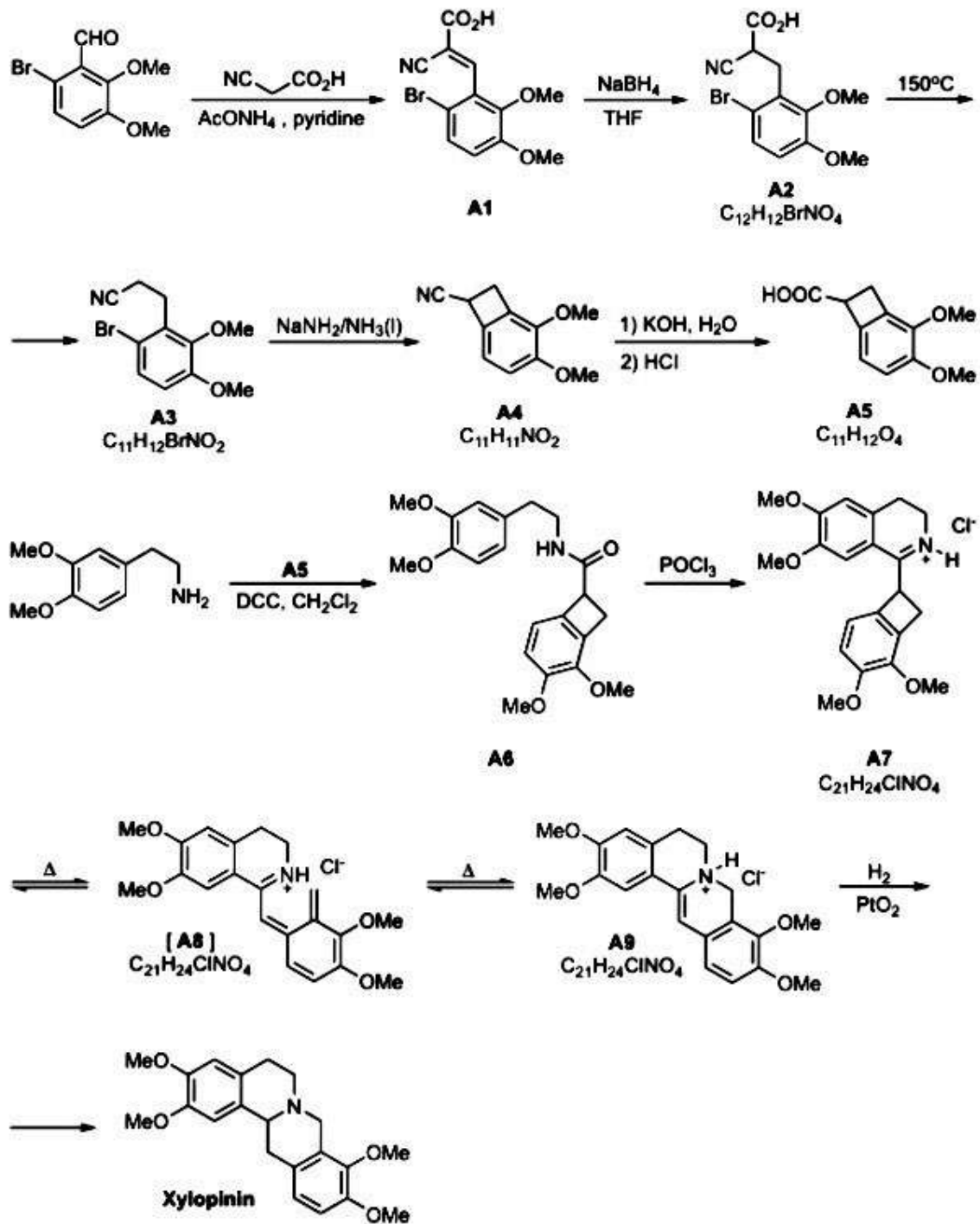
3. Himbacine

Đáp án



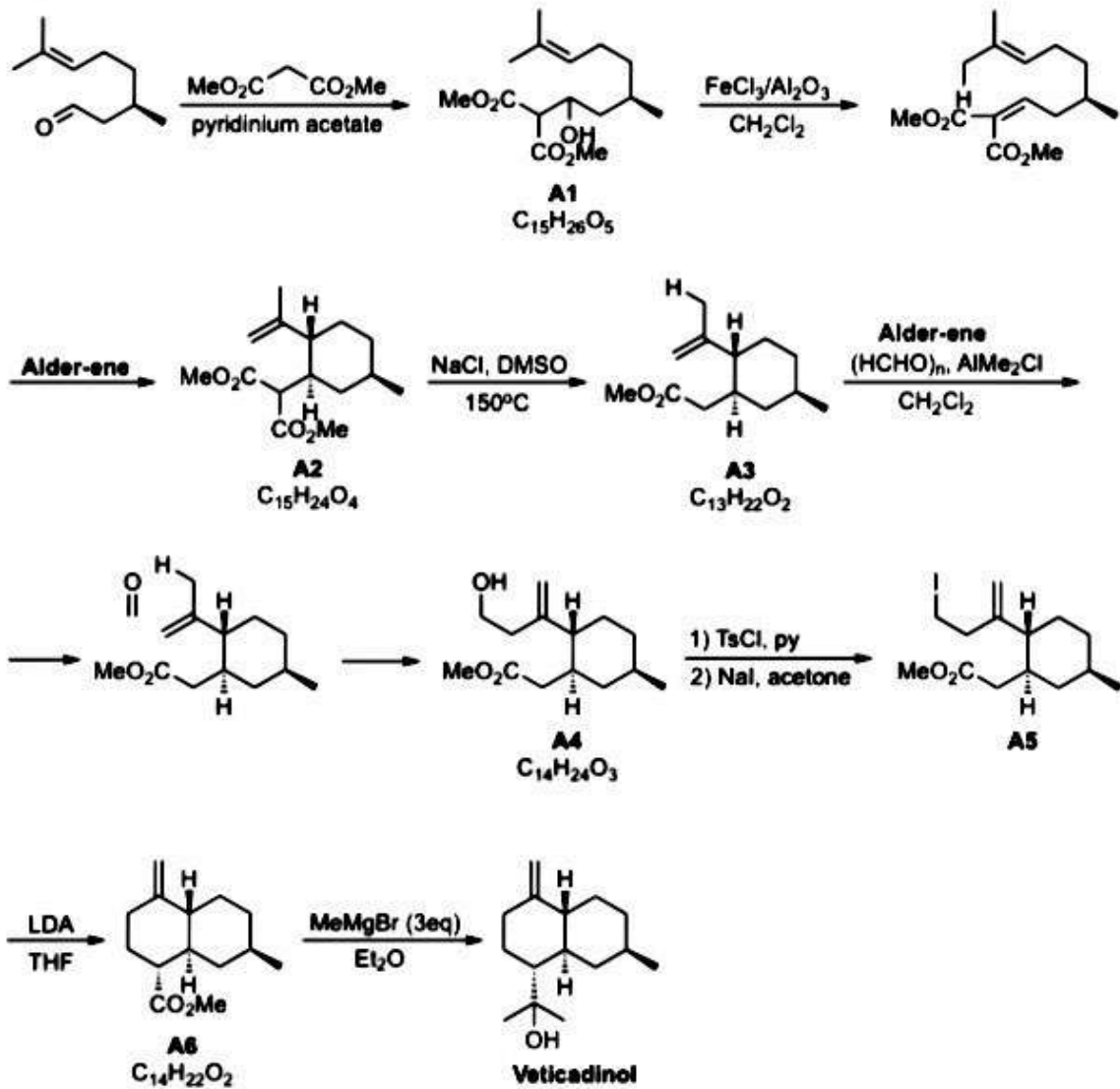
4. Xylopinin

Đáp án



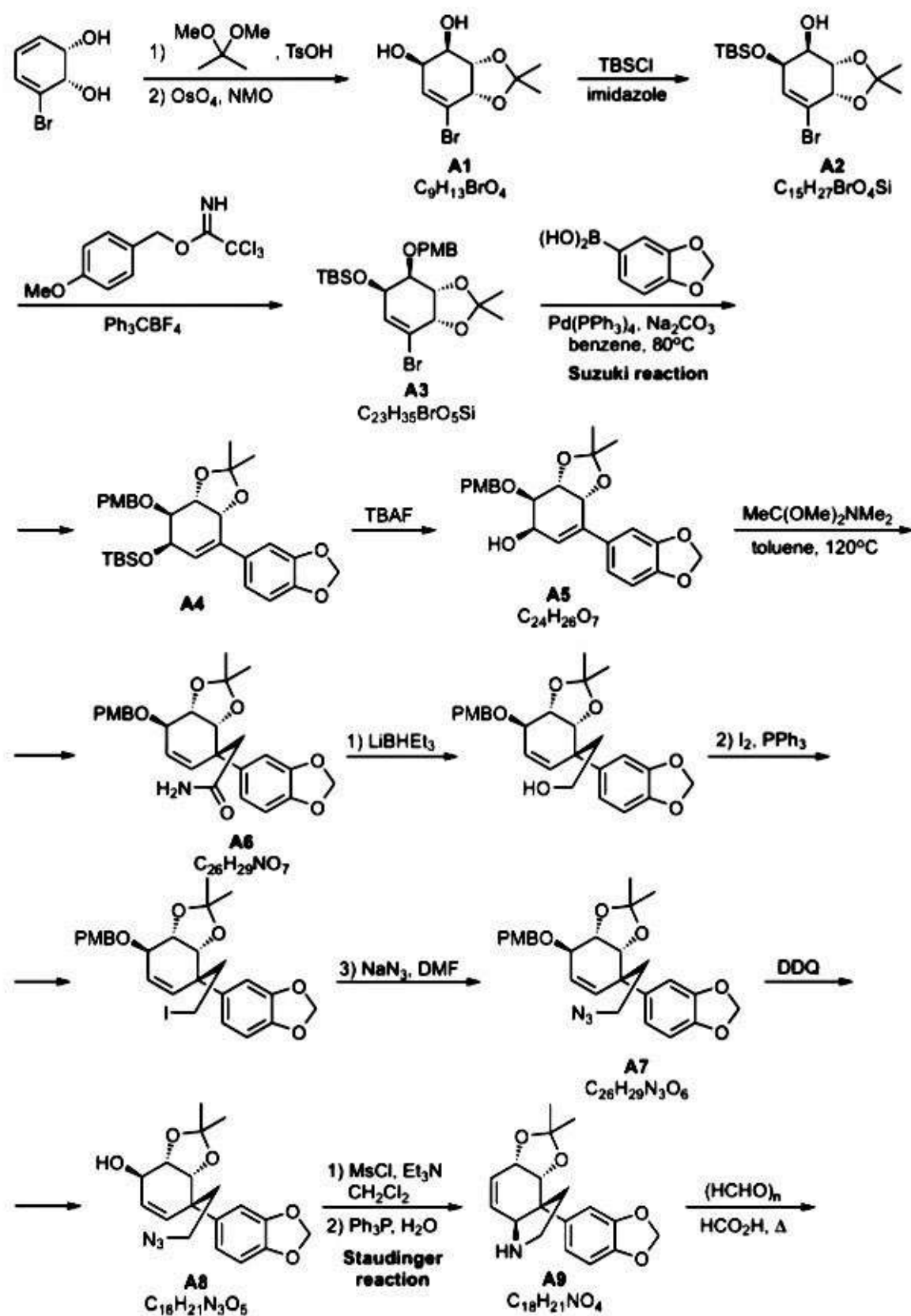
5. Veticadinol

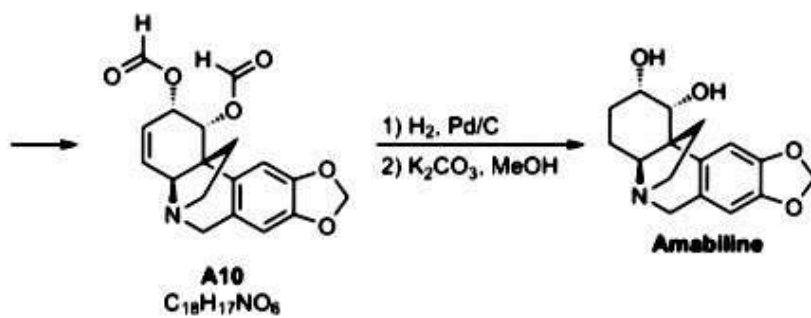
Đáp án



6. Amabiline

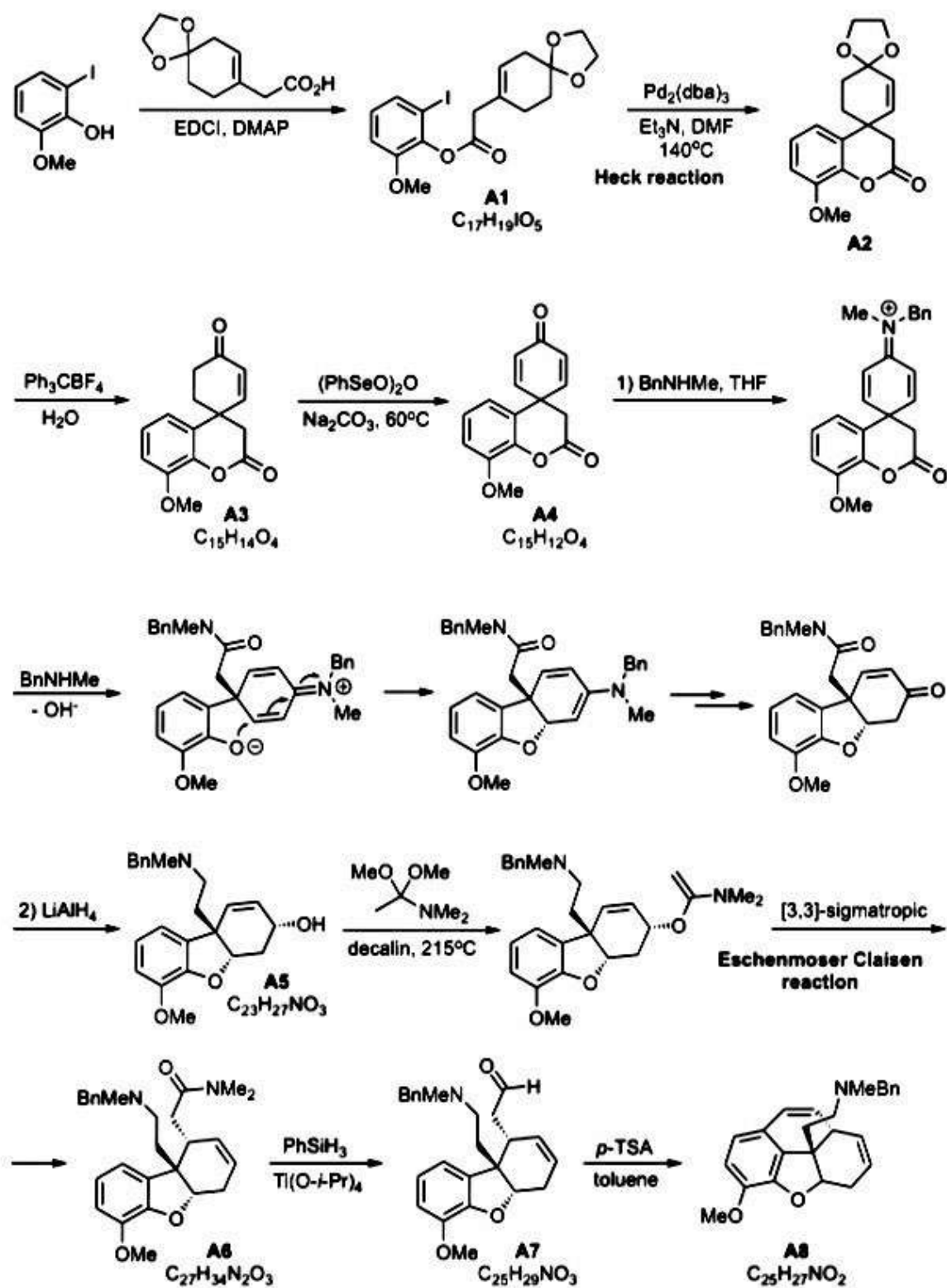
Đáp án

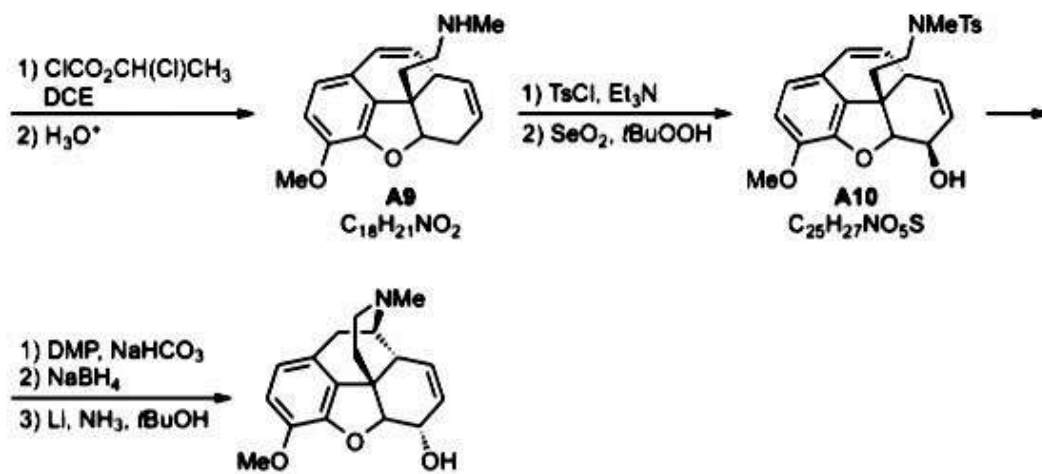




7. Codeine

Đáp án



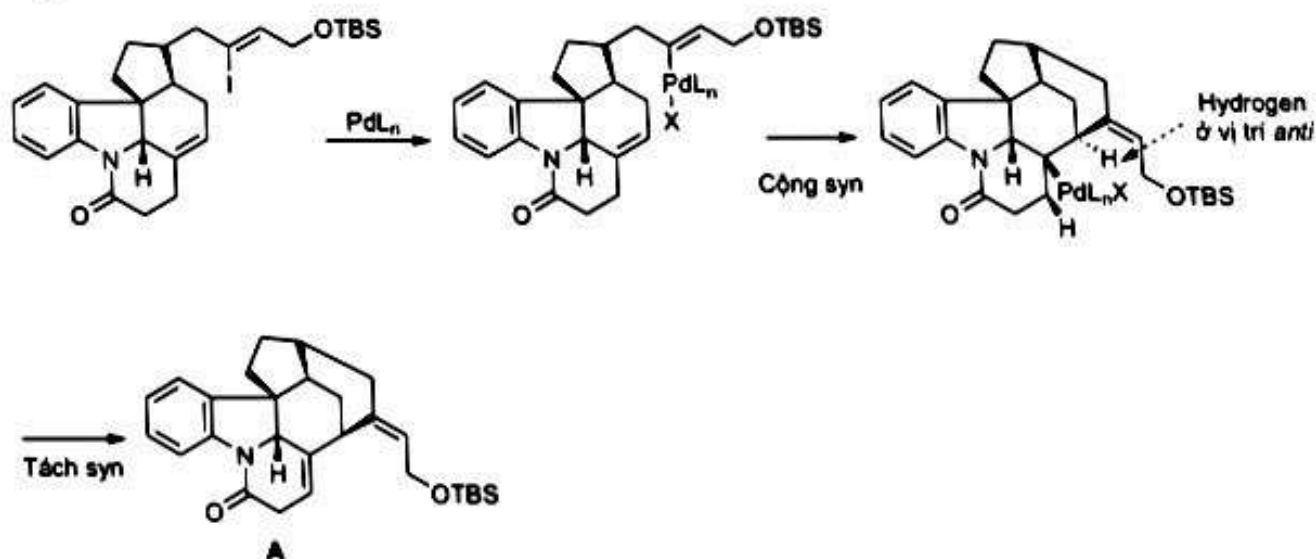


CHỦ ĐỀ 4. PHẢN ỨNG COUPLING

I. Sơ lược về các phản ứng Coupling

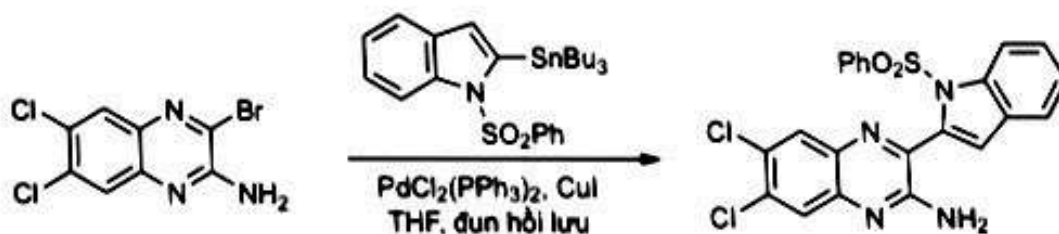
Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

Đáp án



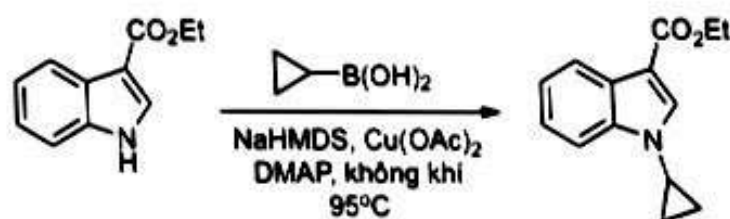
Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

Đáp án



Ví dụ. Xác định sản phẩm của phản ứng sau:

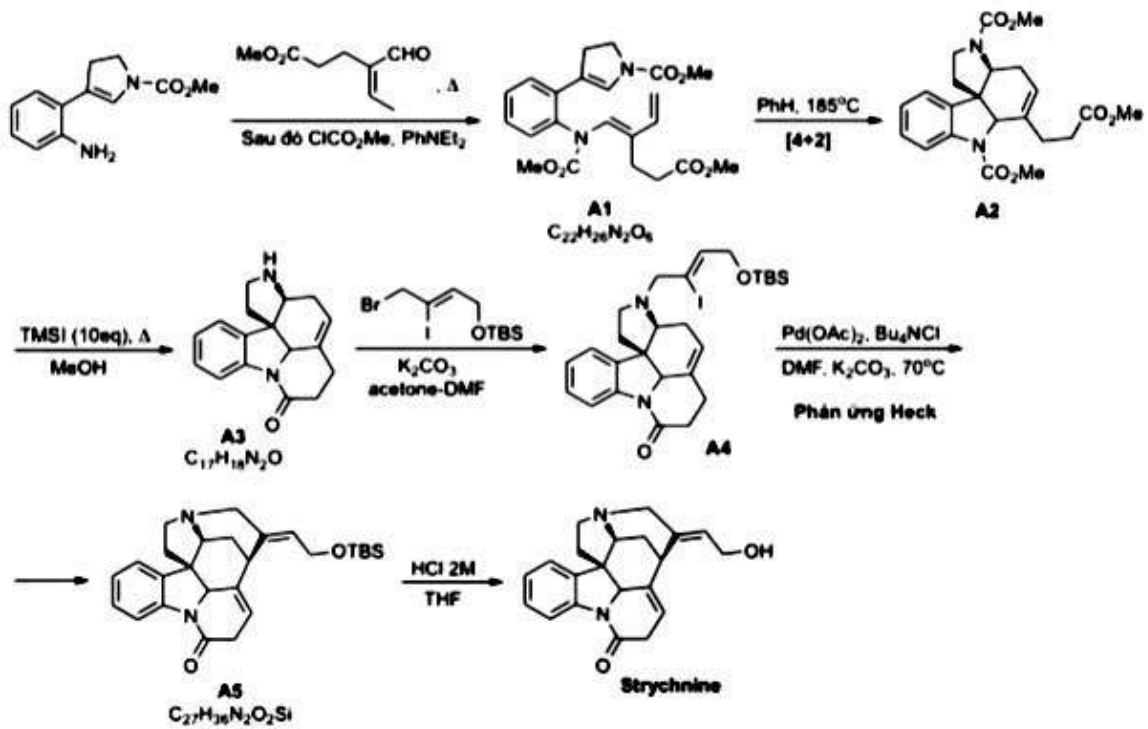
Đáp án



II. Luyện tập

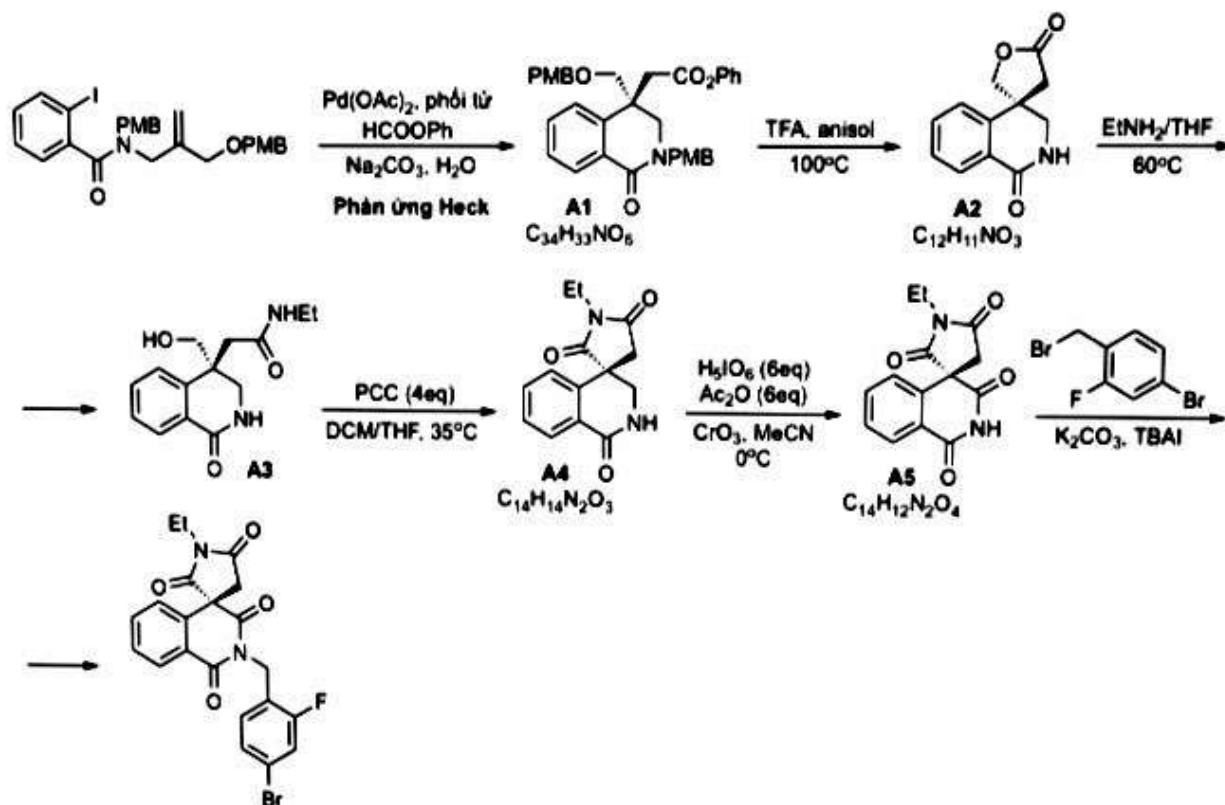
1. Strychnine

Đáp án



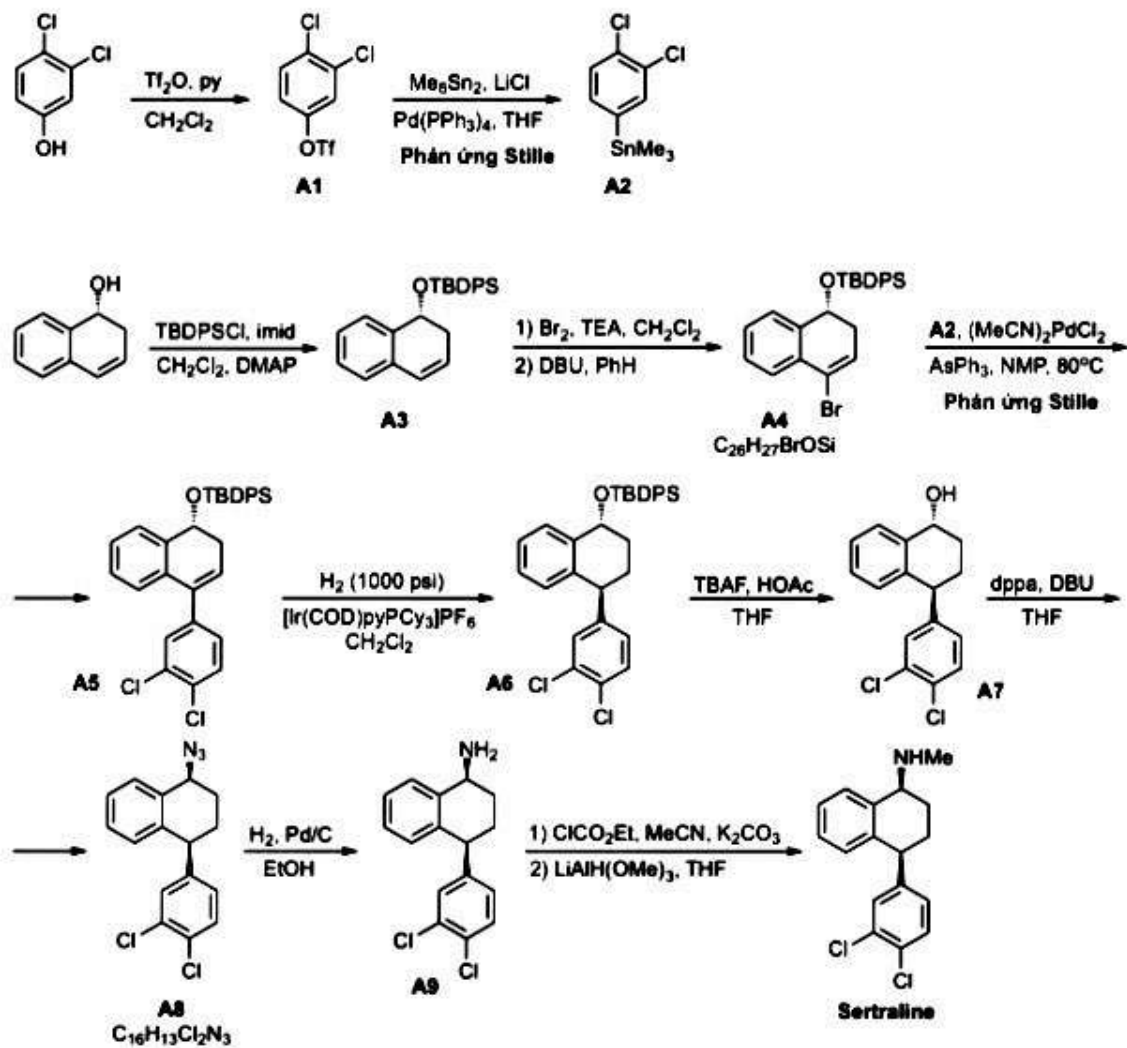
2. Chất chủ vận Minalrestat

Đáp án



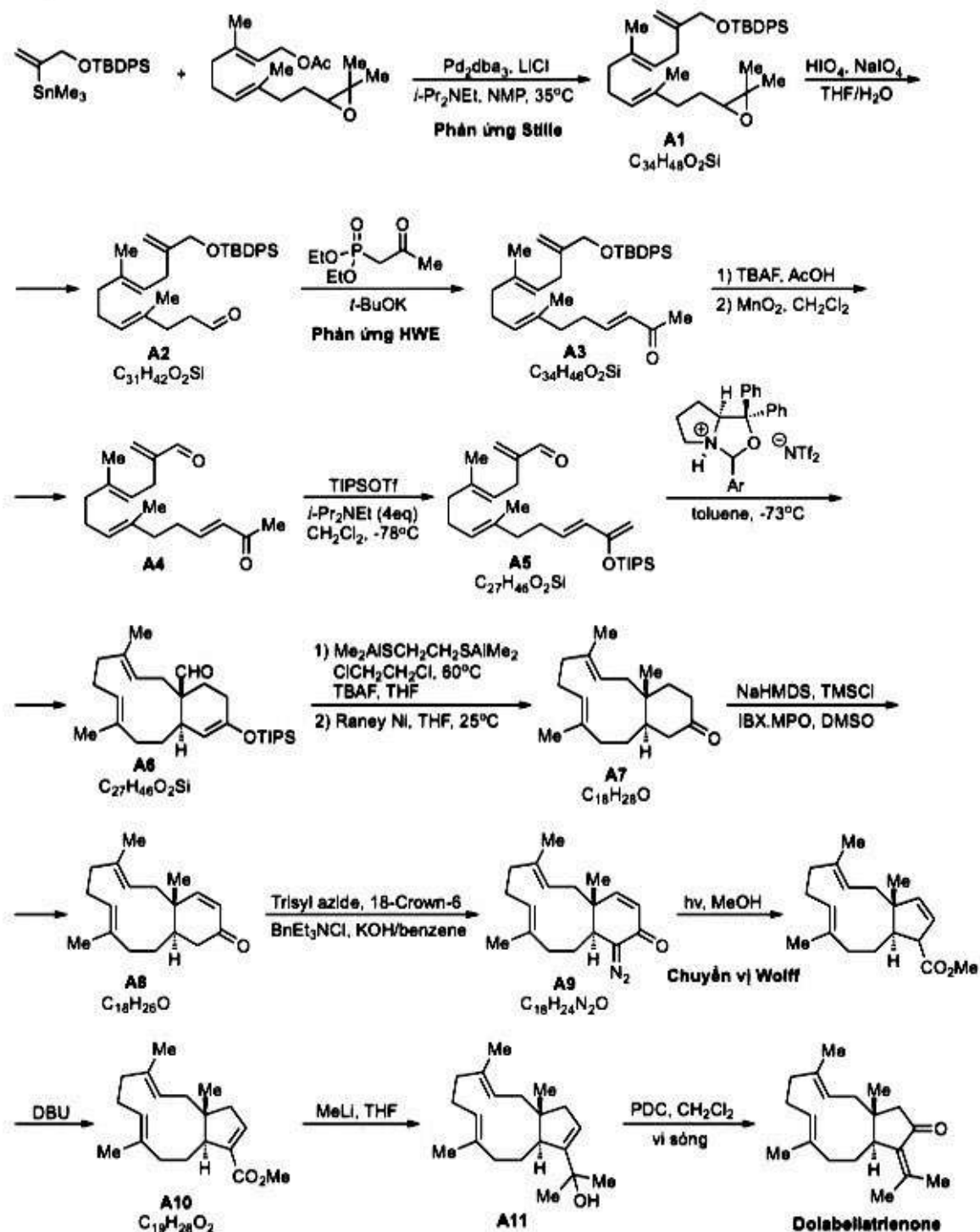
3. Sertraline

Đáp án



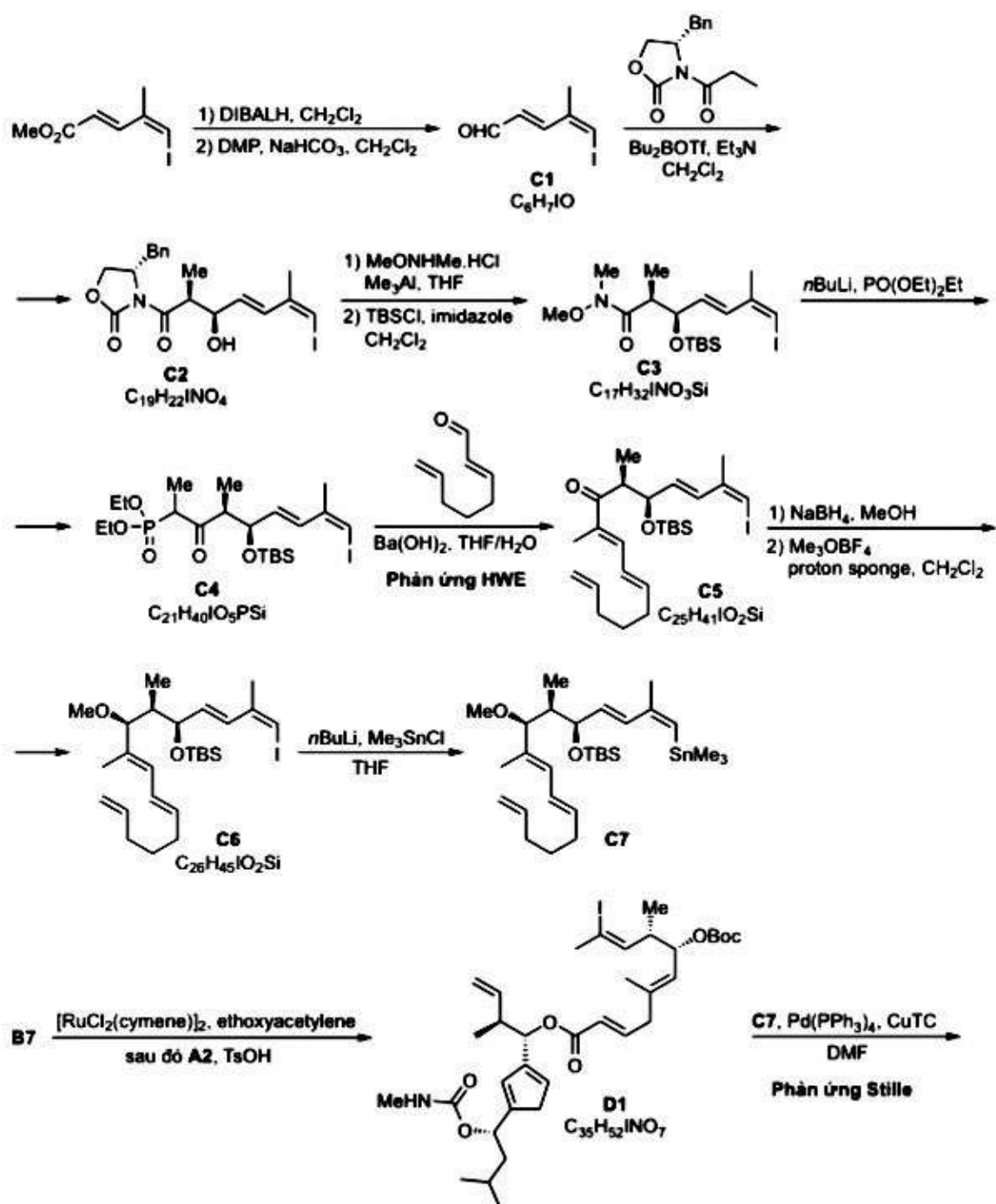
4. Dolabellatrienone

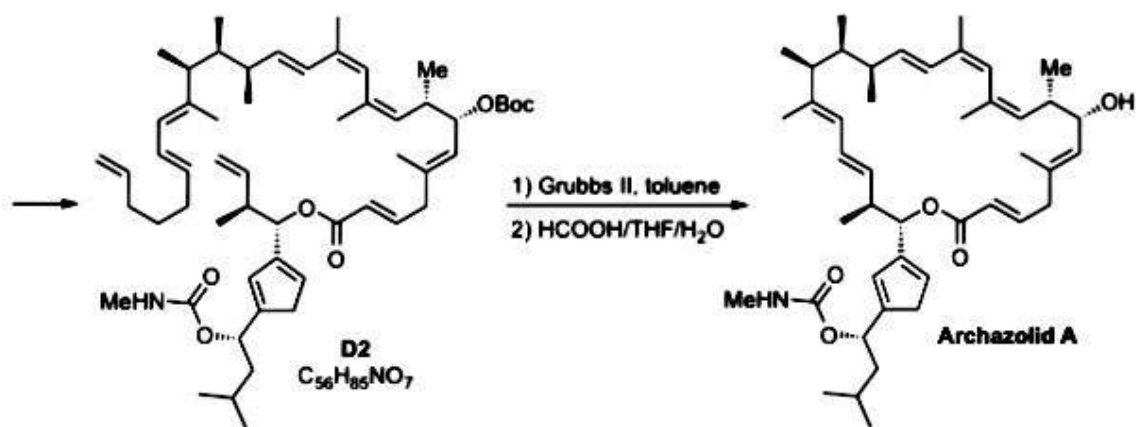
Đáp án



Đáp án

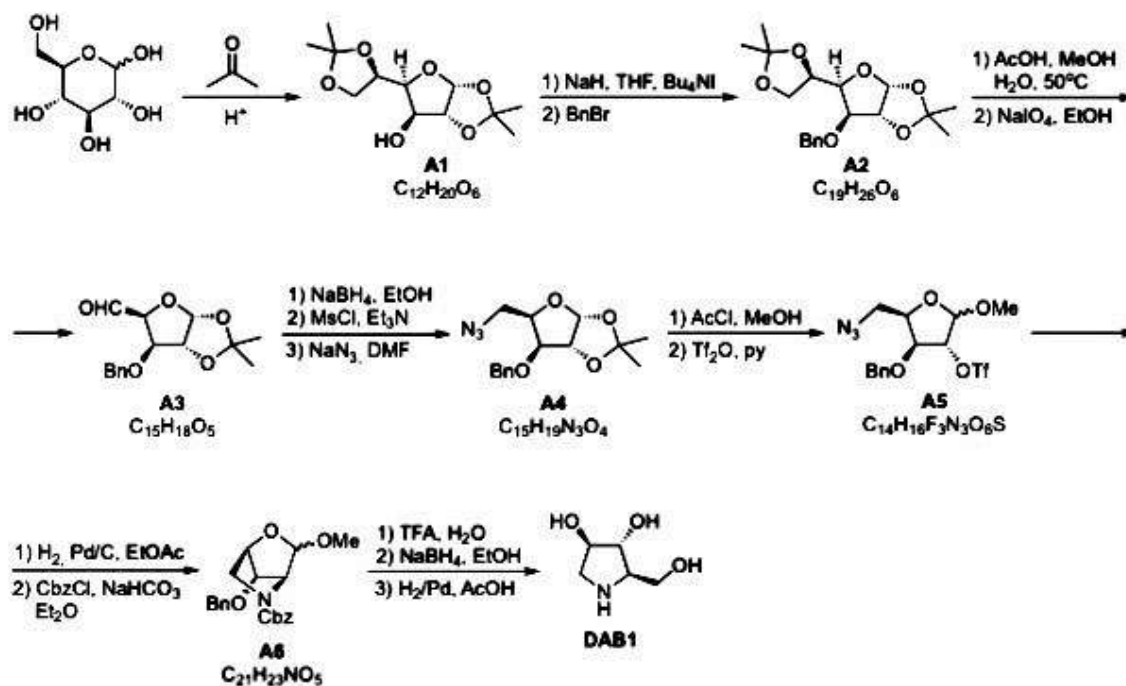




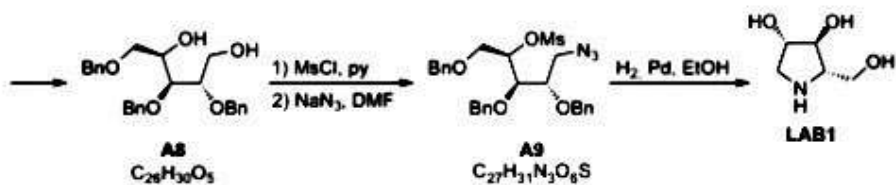
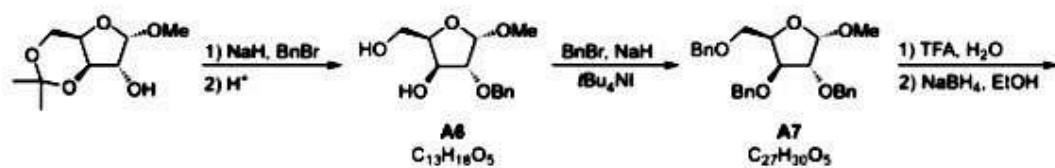
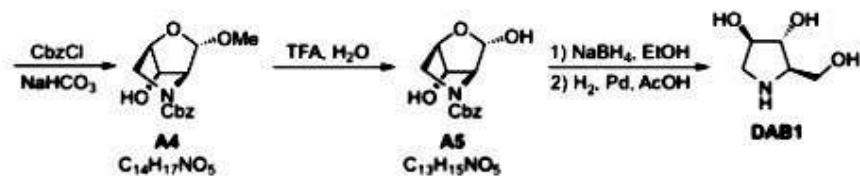
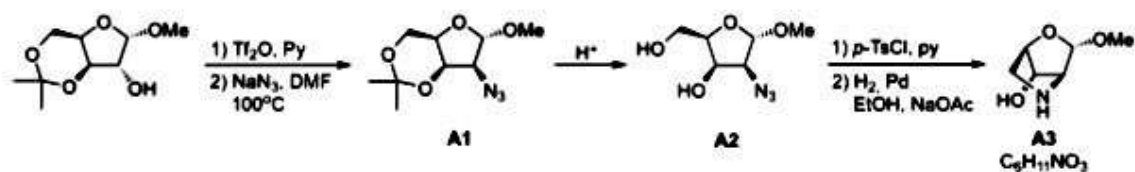


100 CHUỖI TỔNG HỢP TOÀN PHẦN

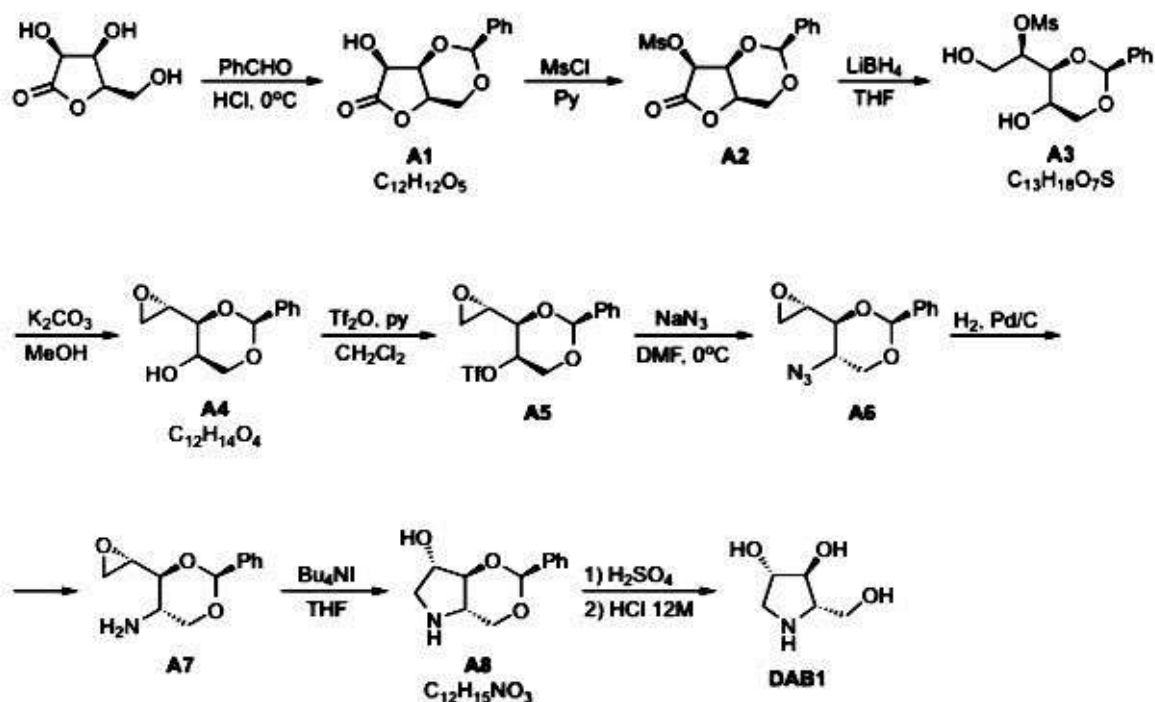
1. DAB1



2. LAB1

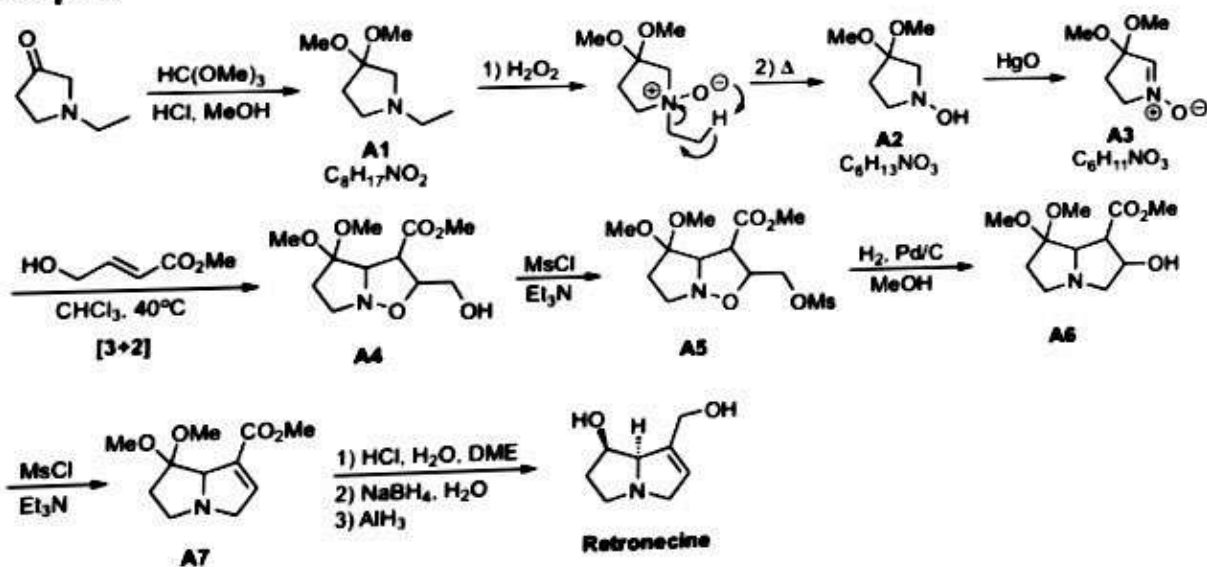


3. DAB1



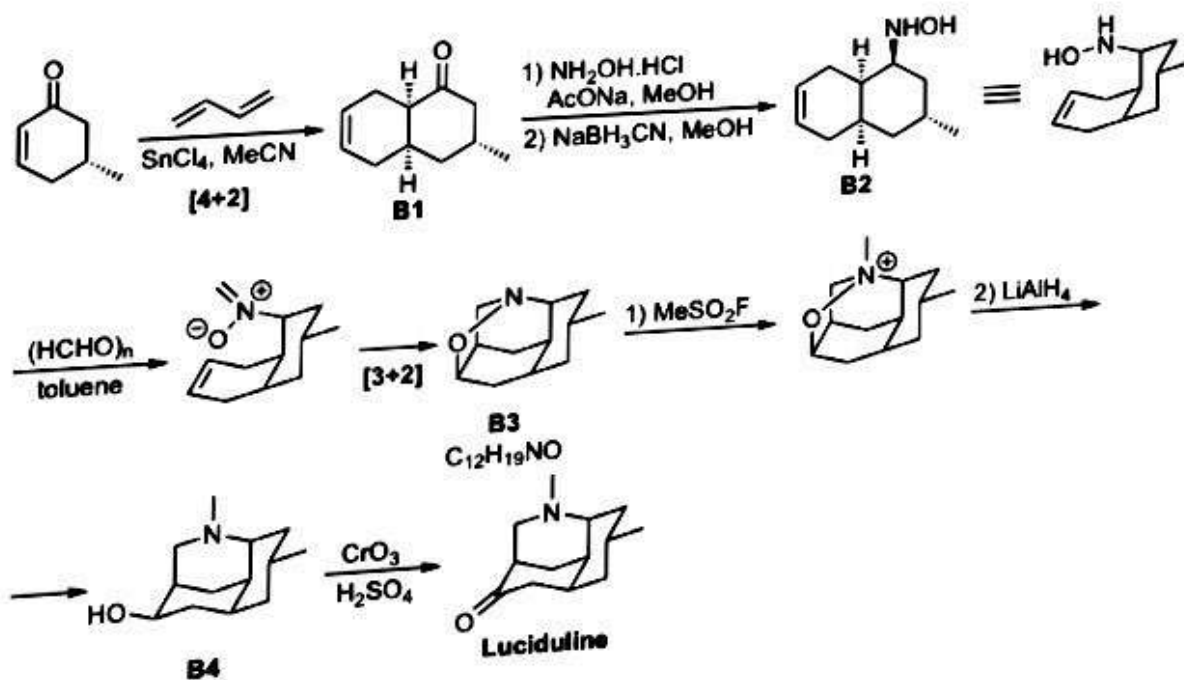
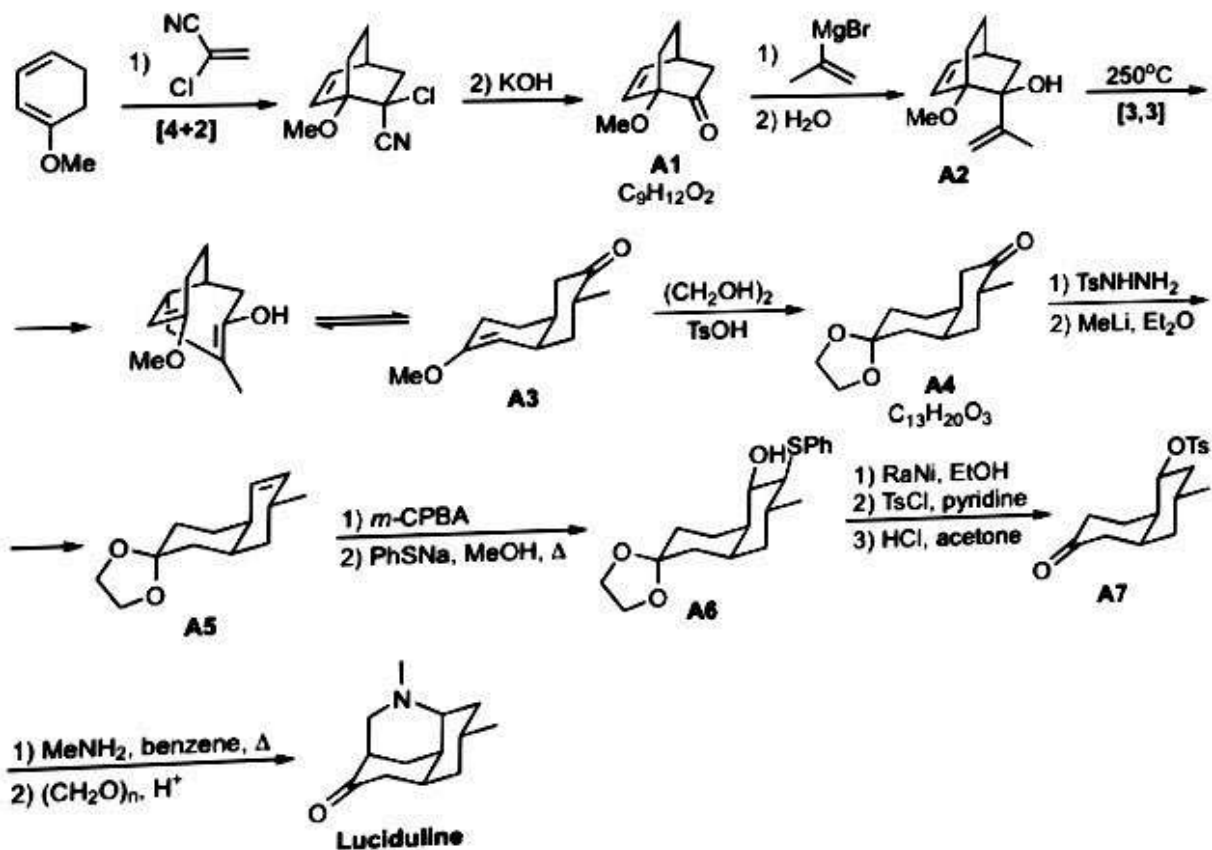
4. Retronecine

Đáp án



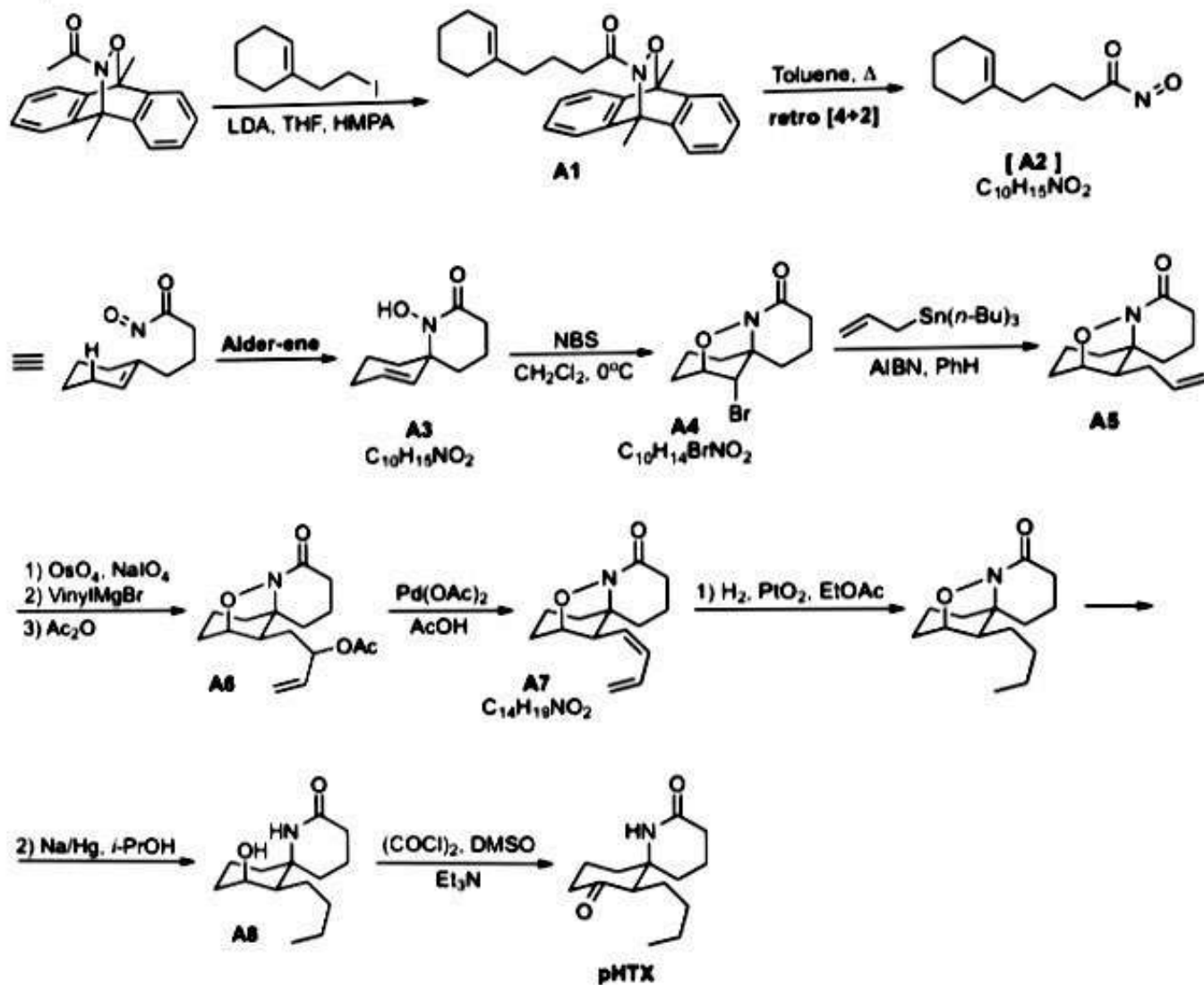
5. Luciduline

Đáp án



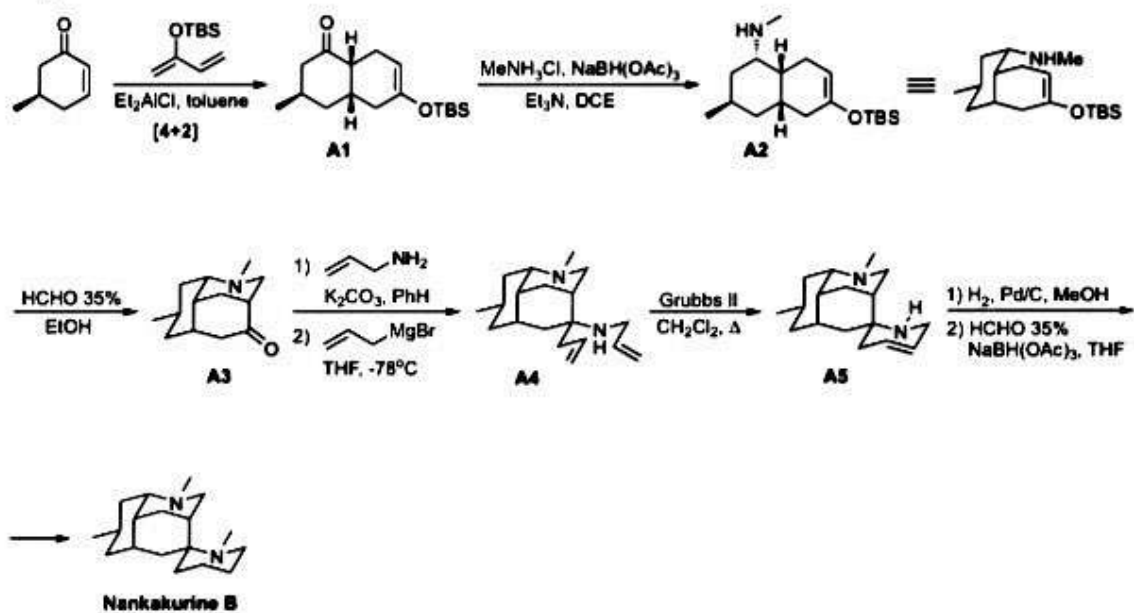
6. pHTX

Đáp án



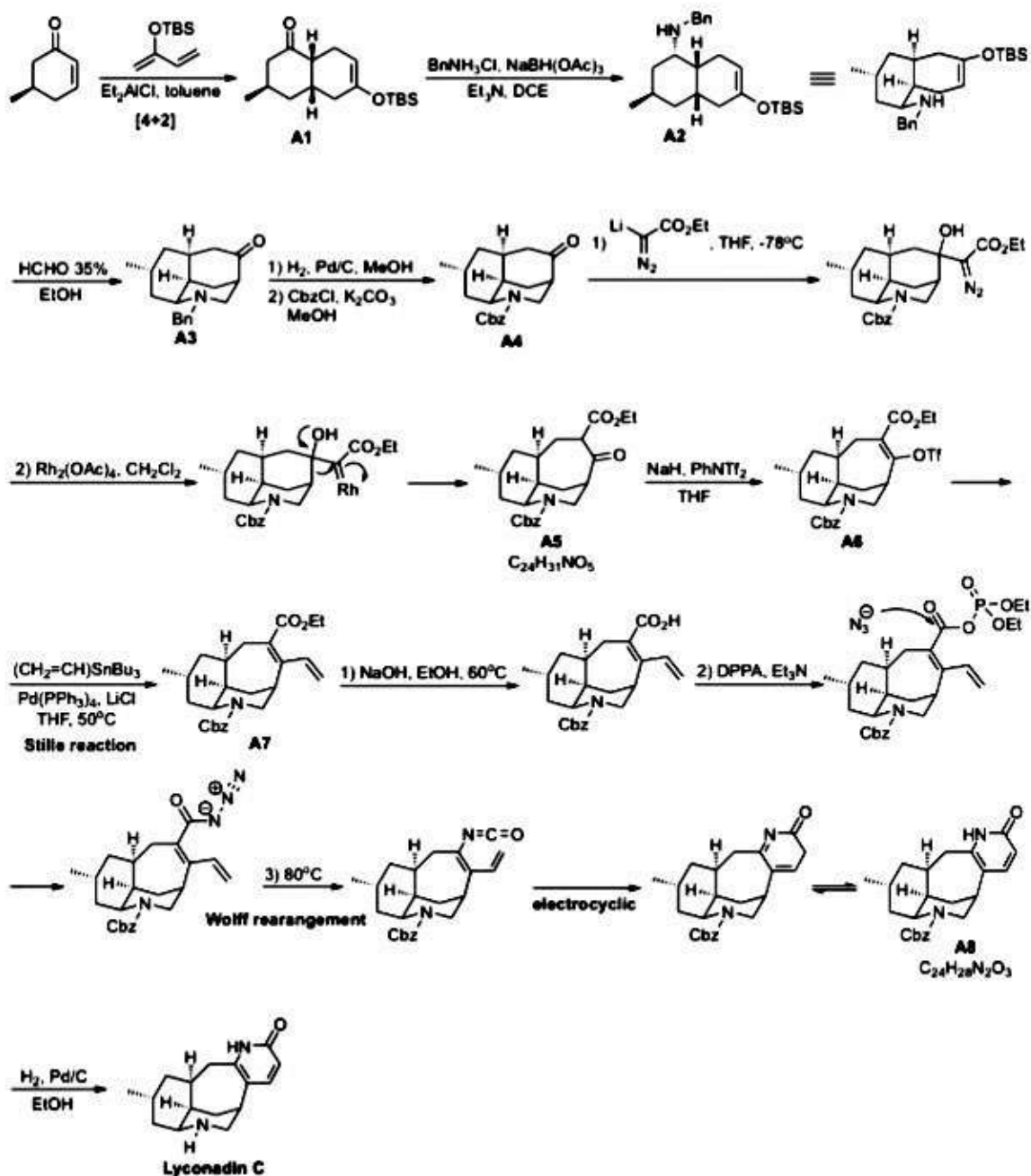
7. Nankakurine B

Đáp án



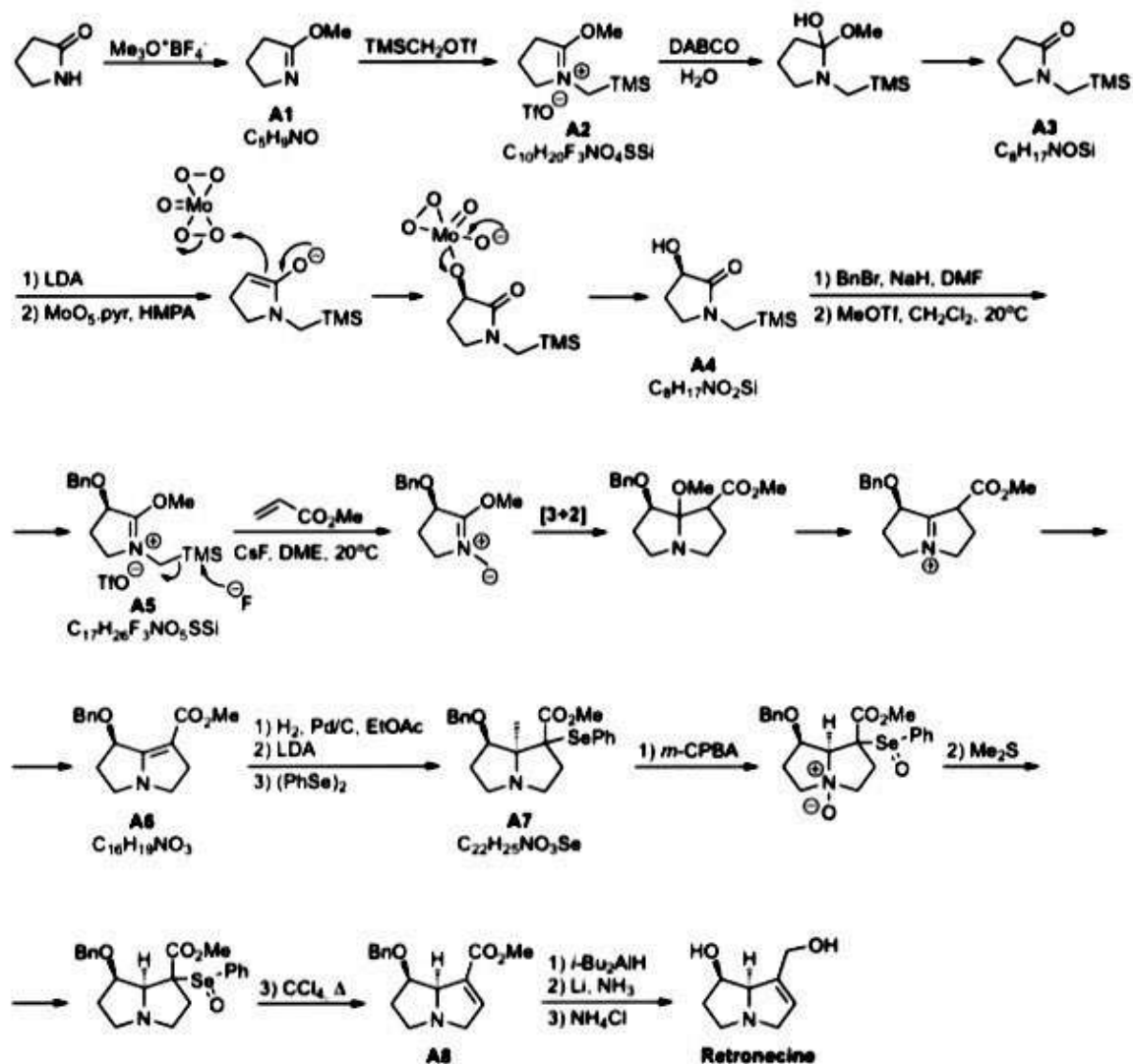
8. Lyconadin C

Đáp án



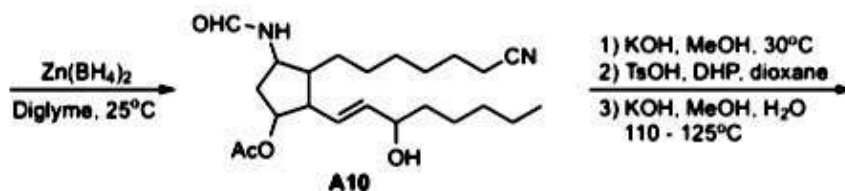
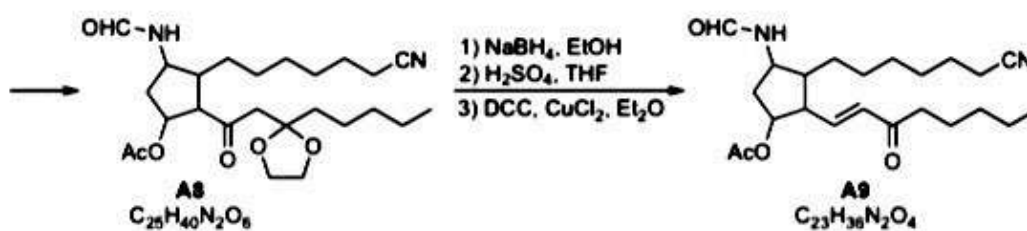
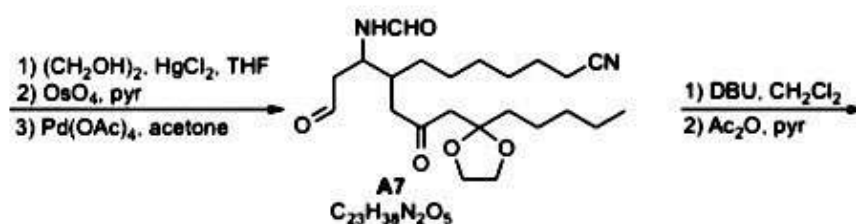
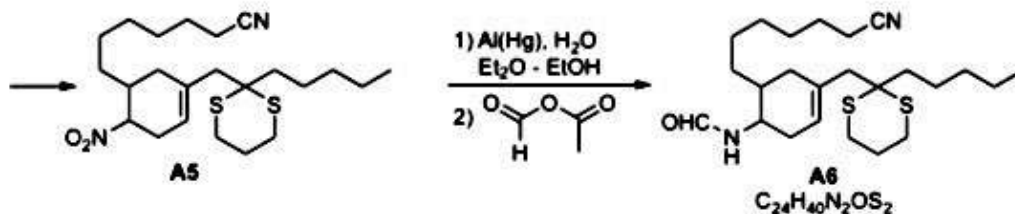
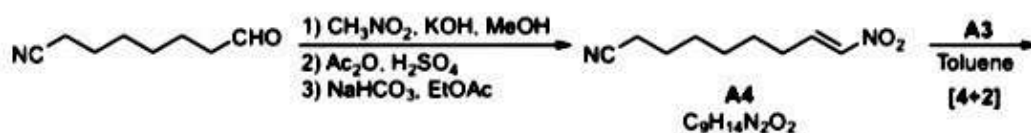
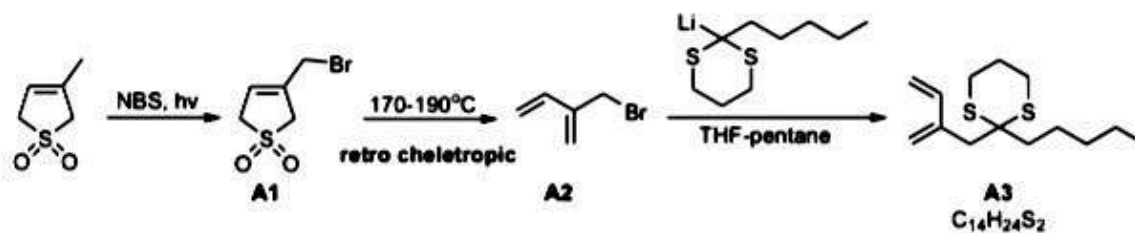
10. Retronecine

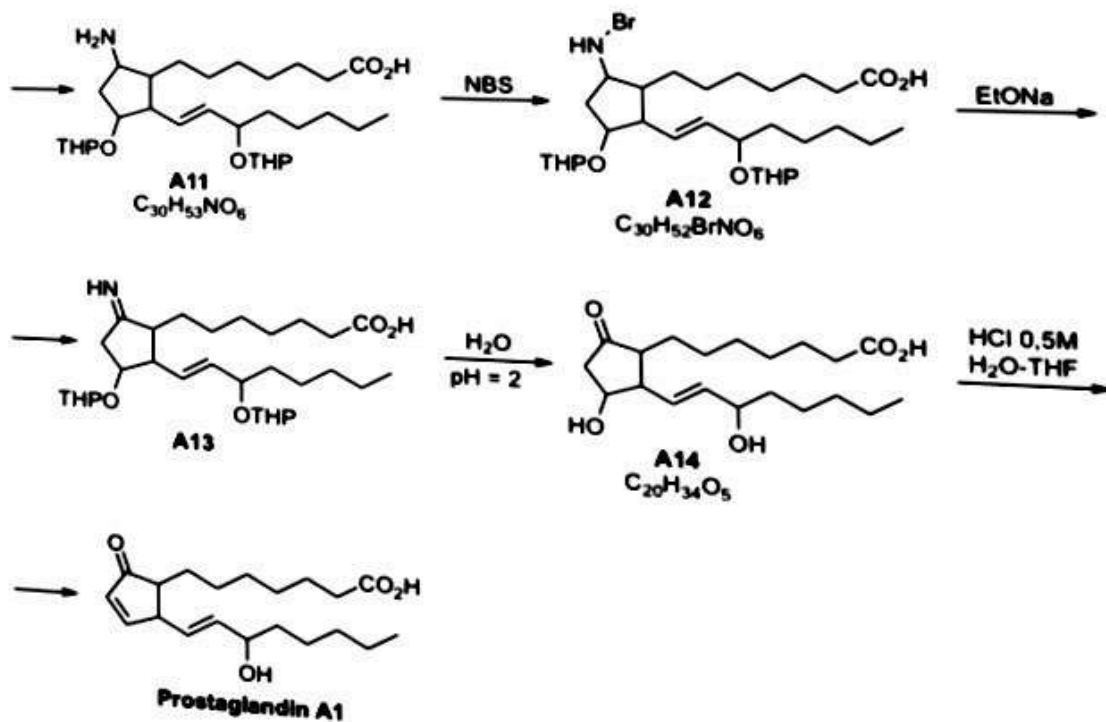
Đáp án



13. Prostaglandin A1

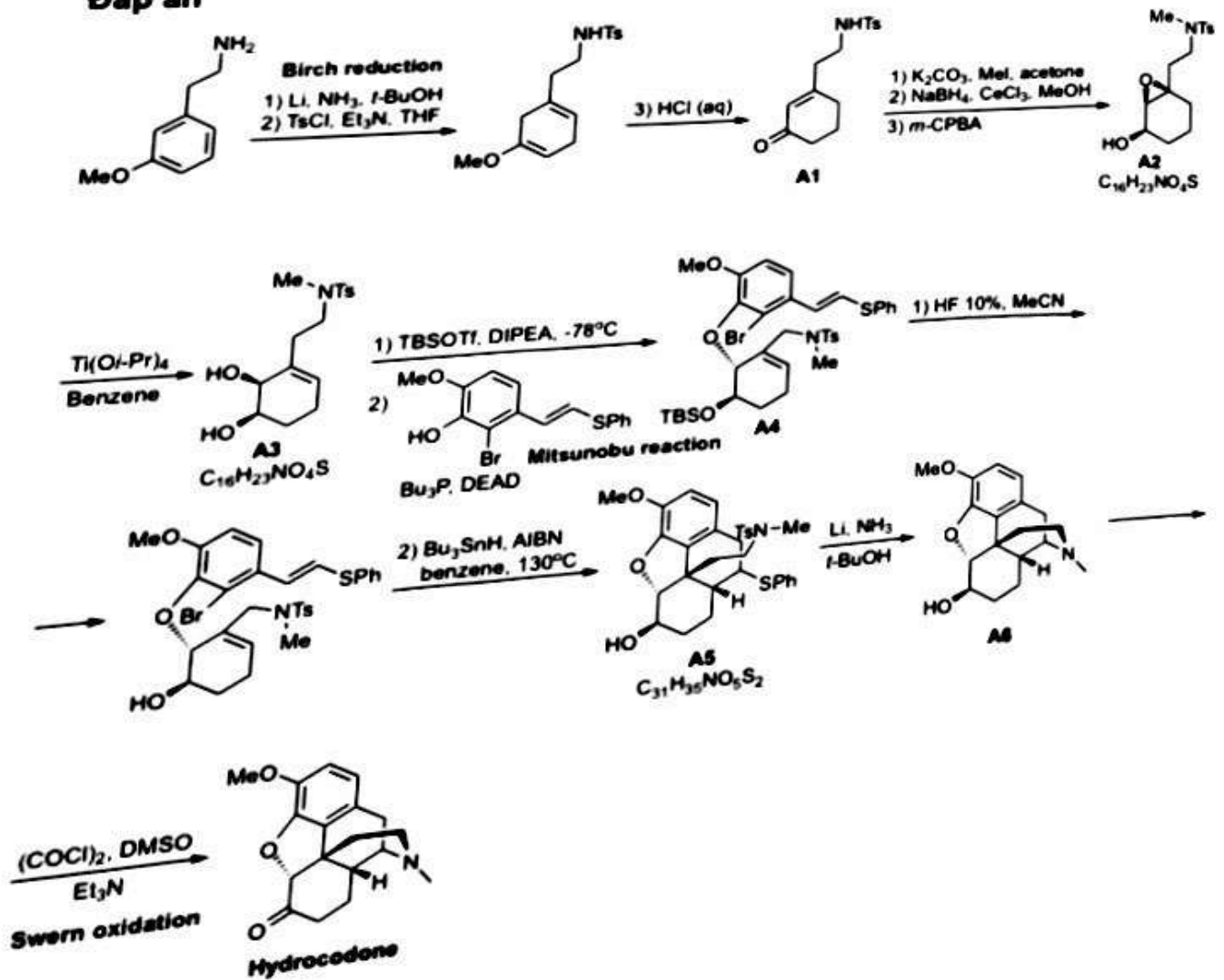
Đáp án





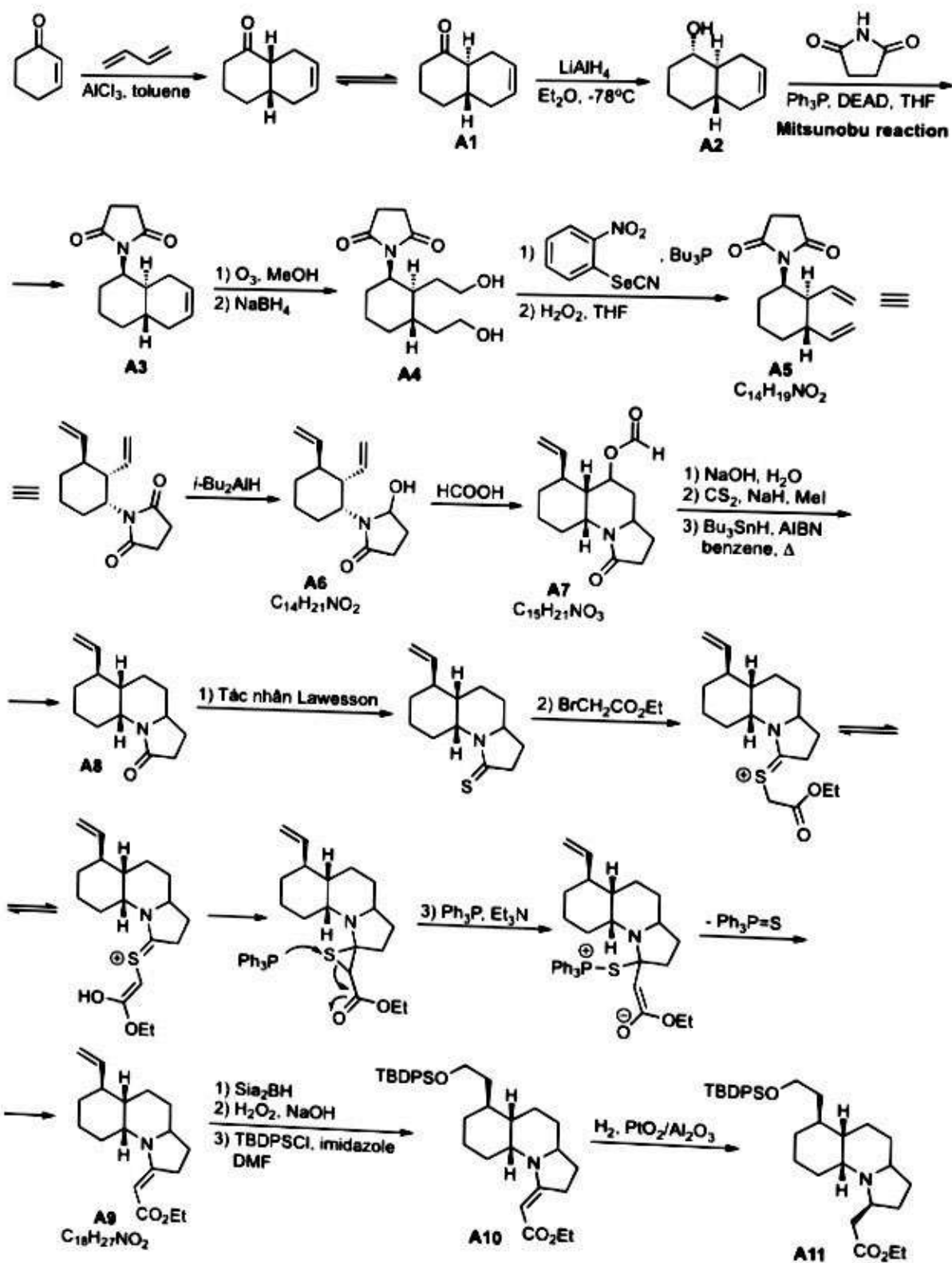
14. Hydrocodone

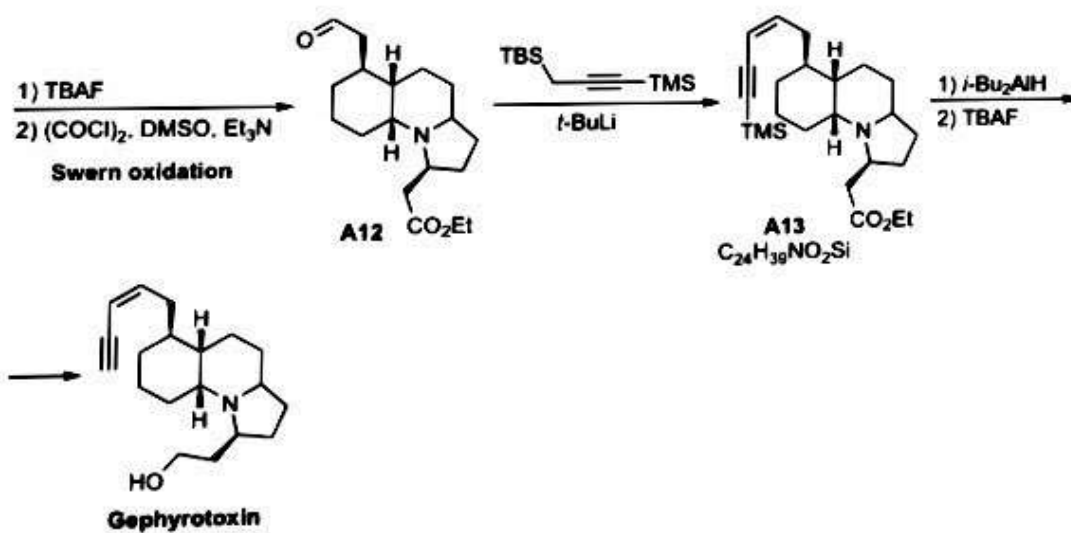
Đáp án



15. Gephyrotoxin

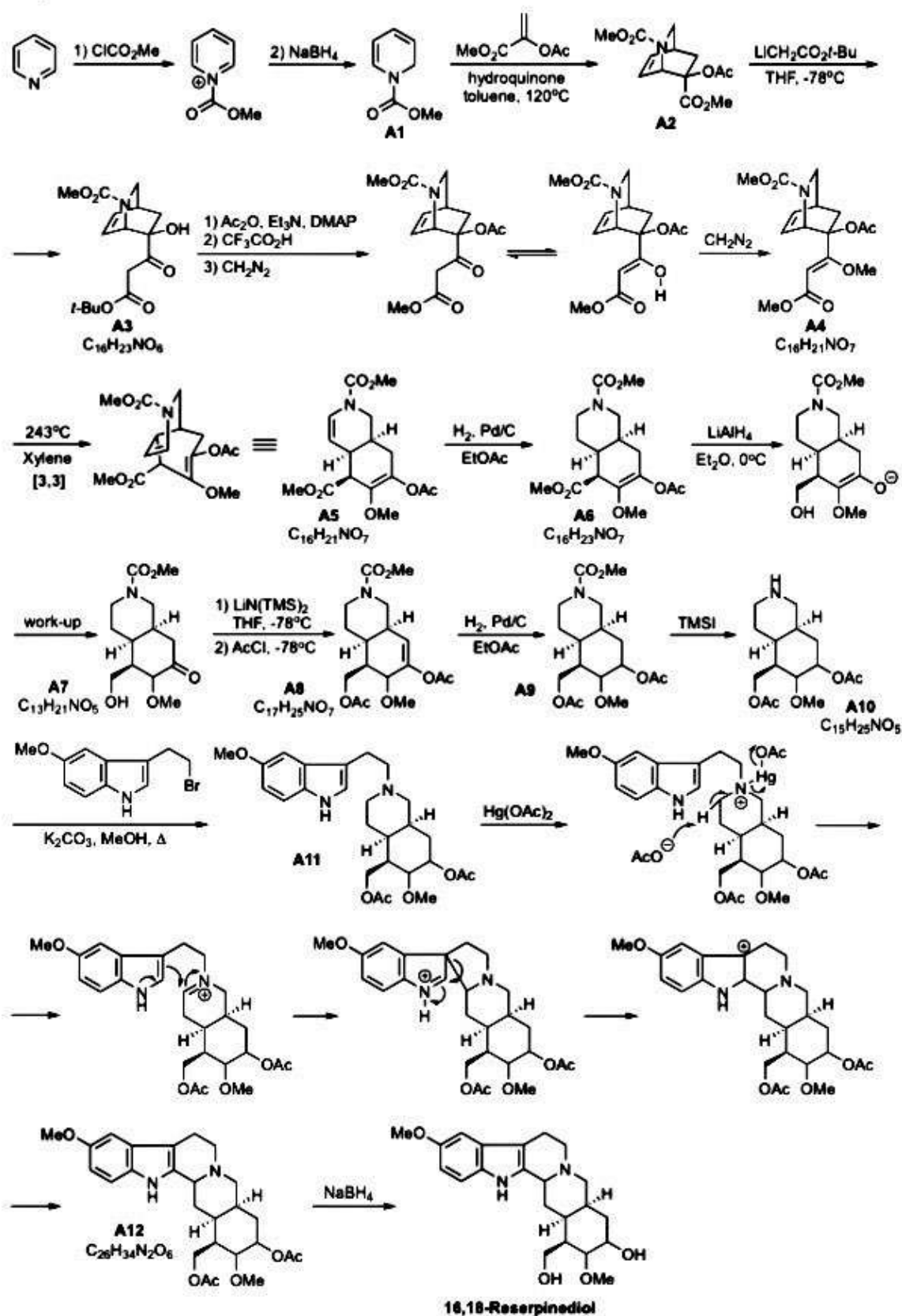
Đáp án





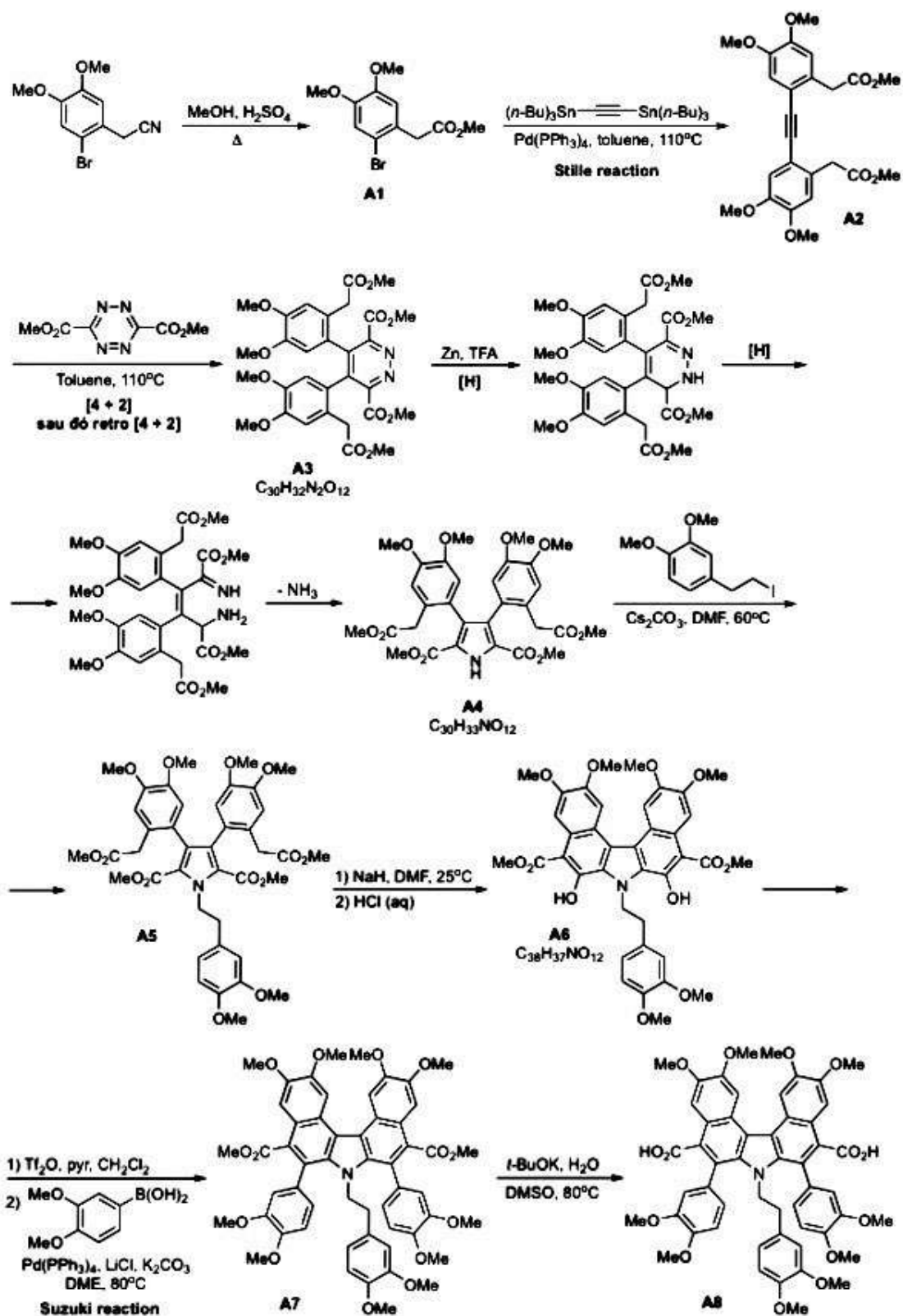
16. 16,18-Reserpinediol

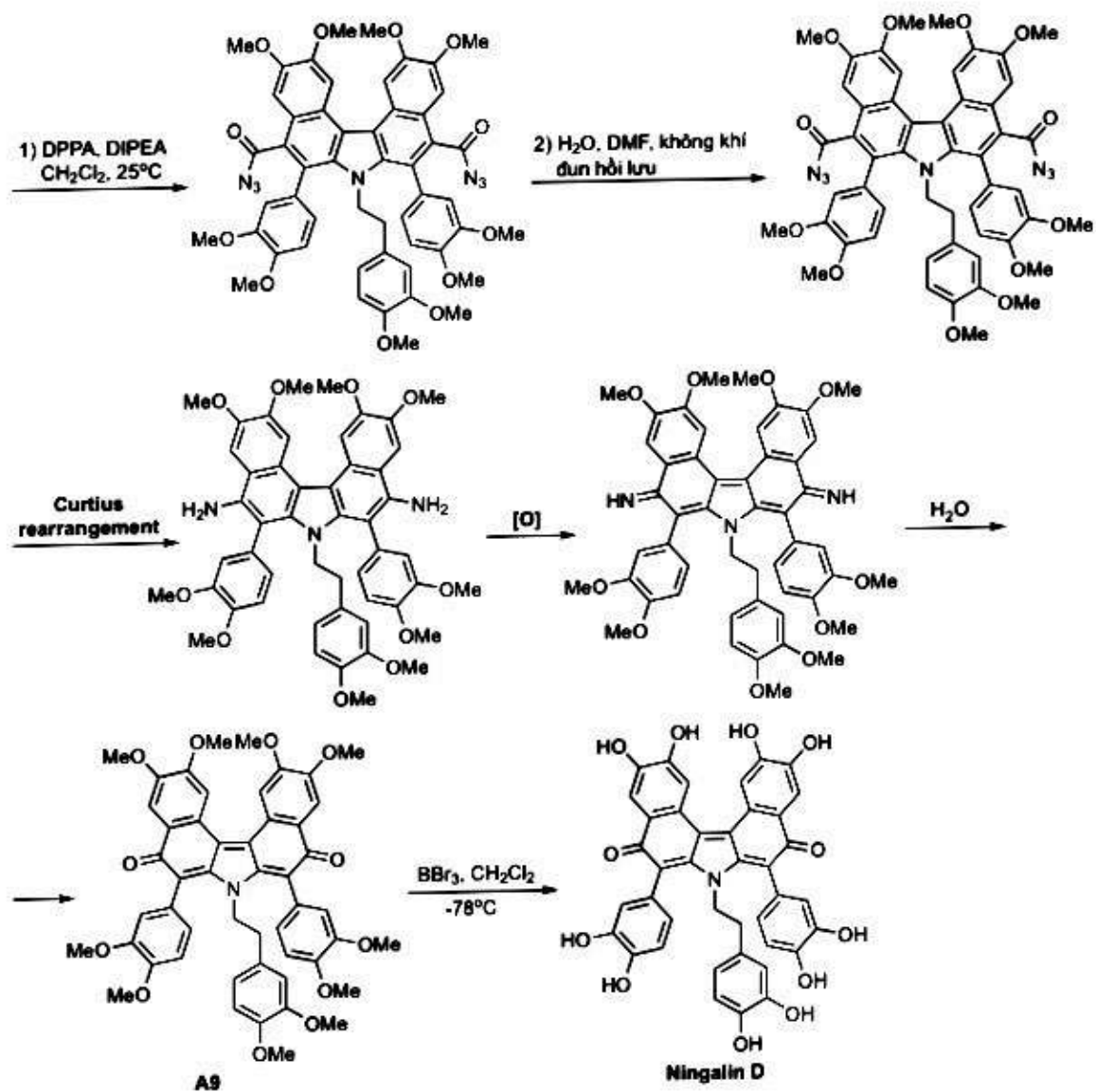
Đáp án



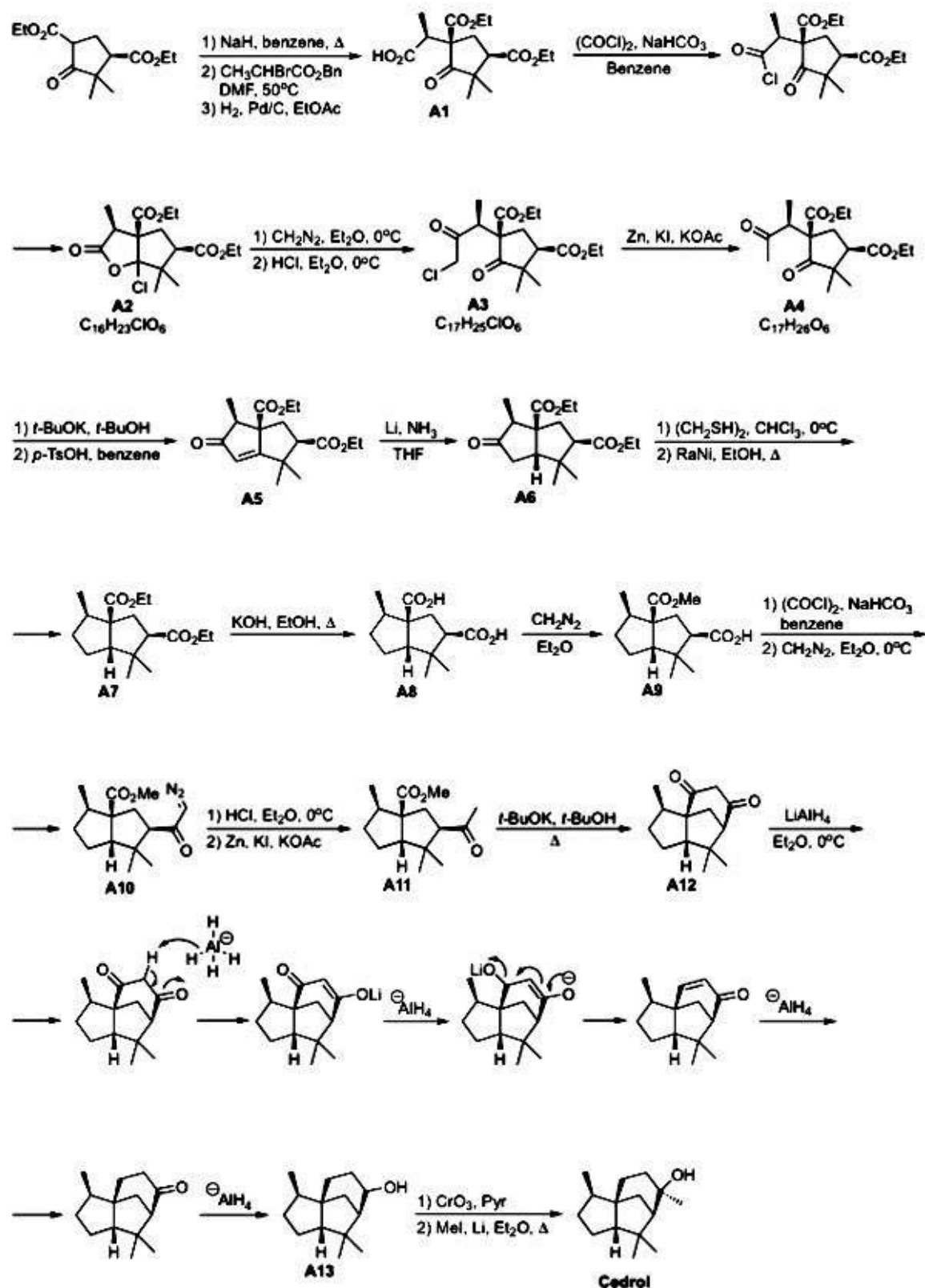
17. Ningalin D

Đáp án



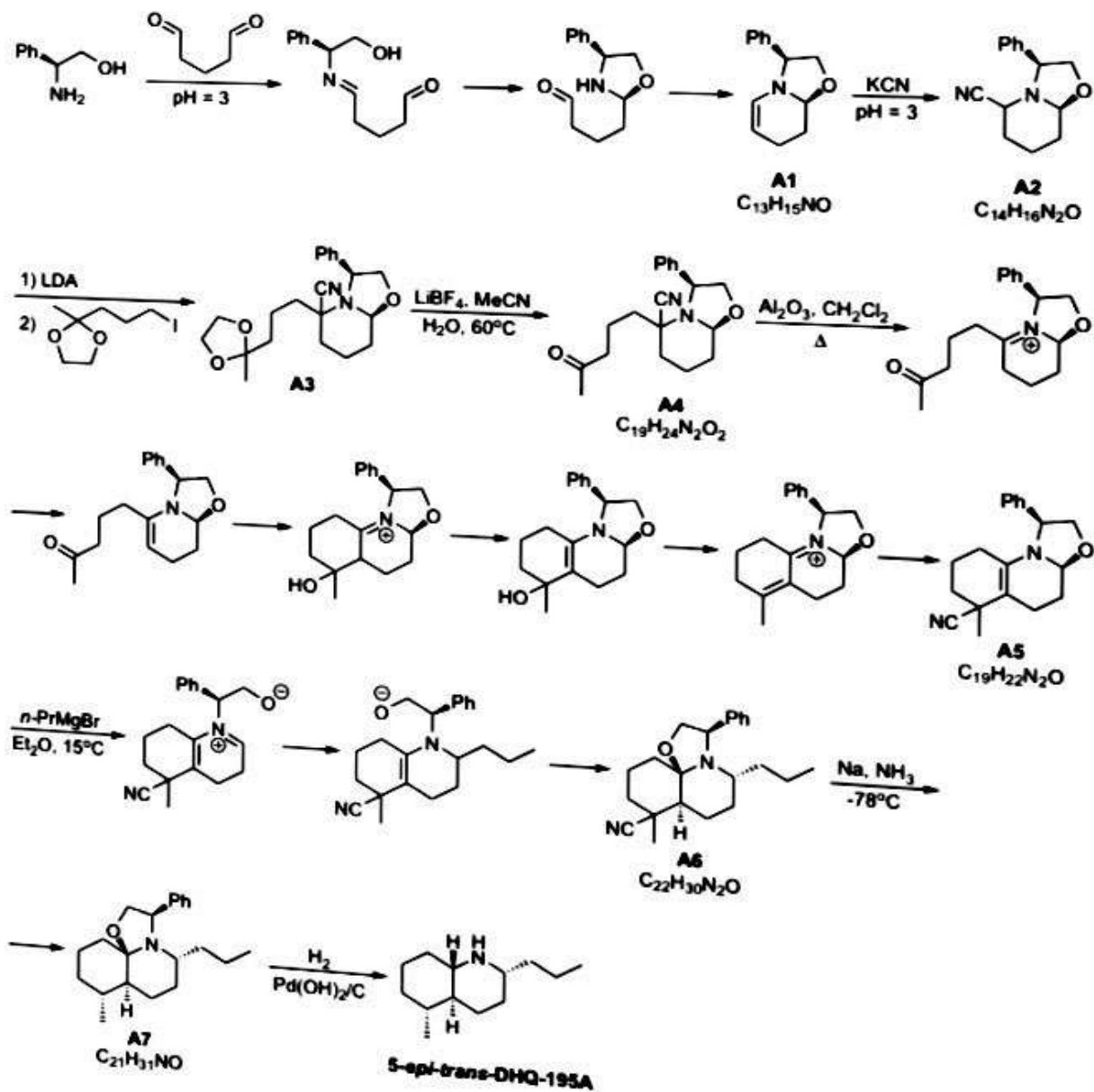


18. Cedrol

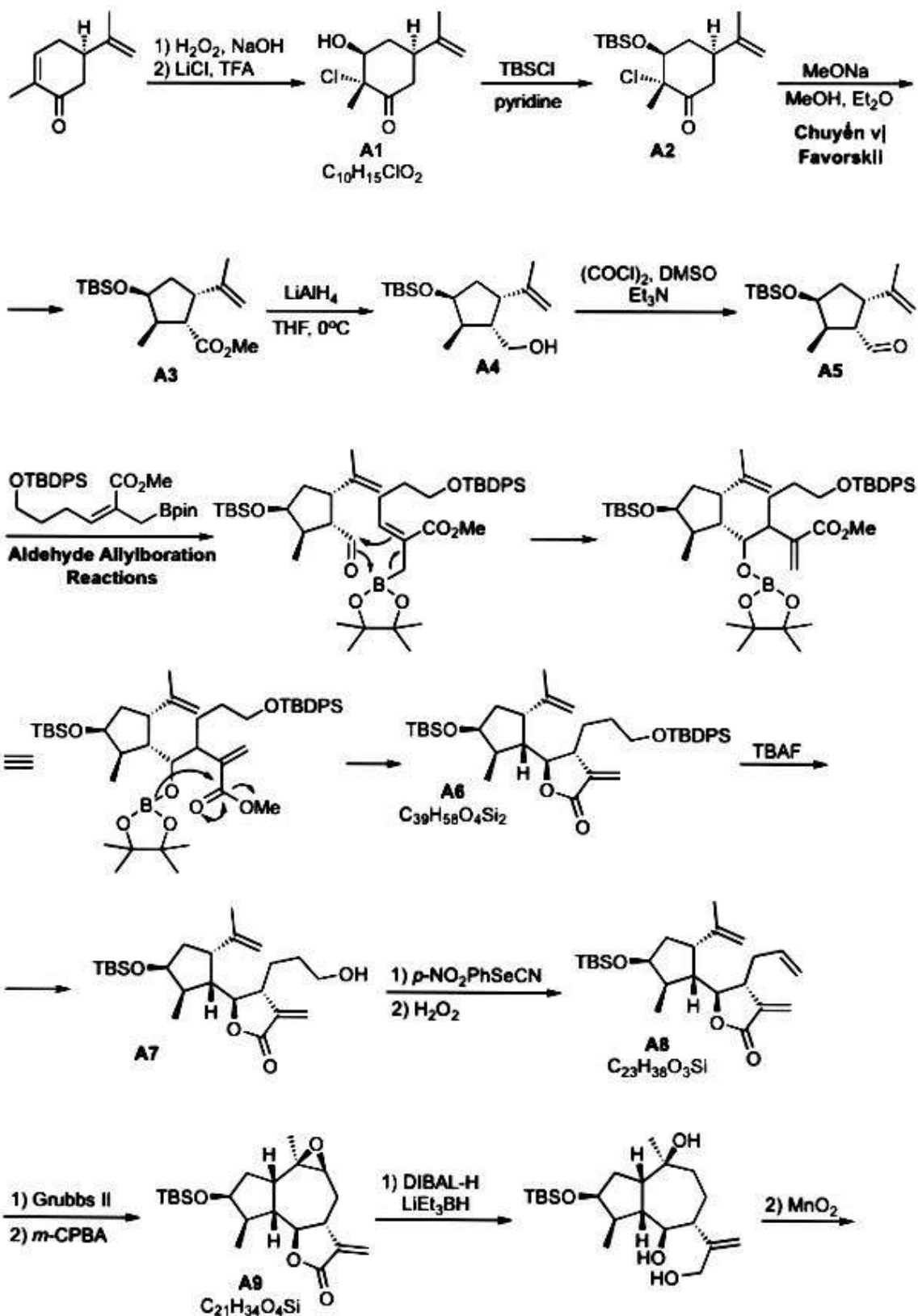


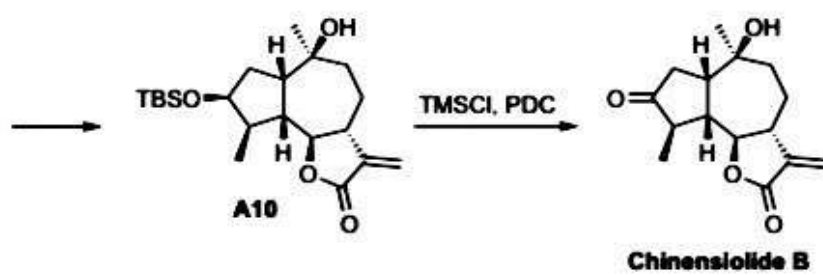
19. 5-*epi-trans*-DHQ-195A

Đáp án

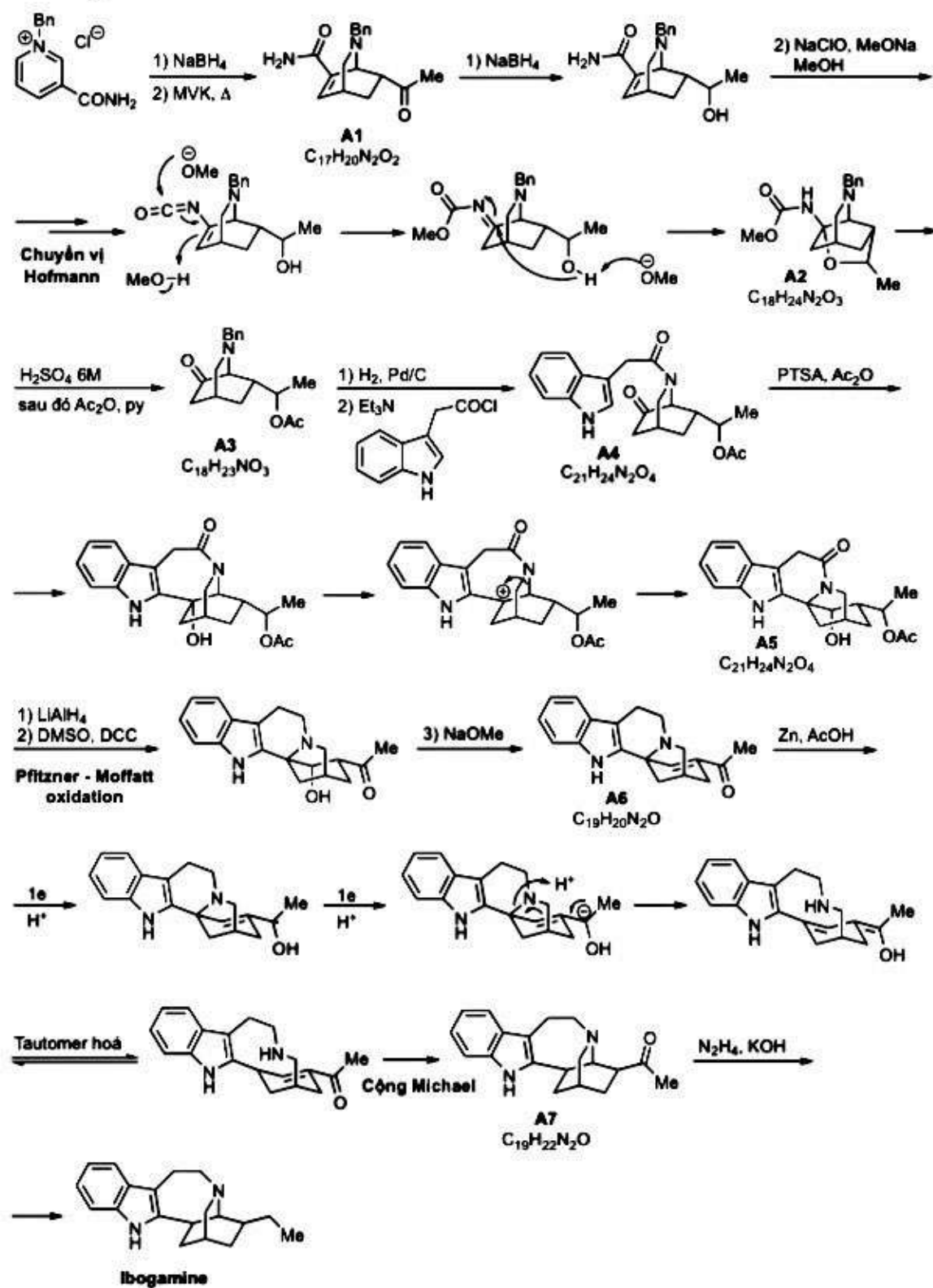


20. Chinensiolide B

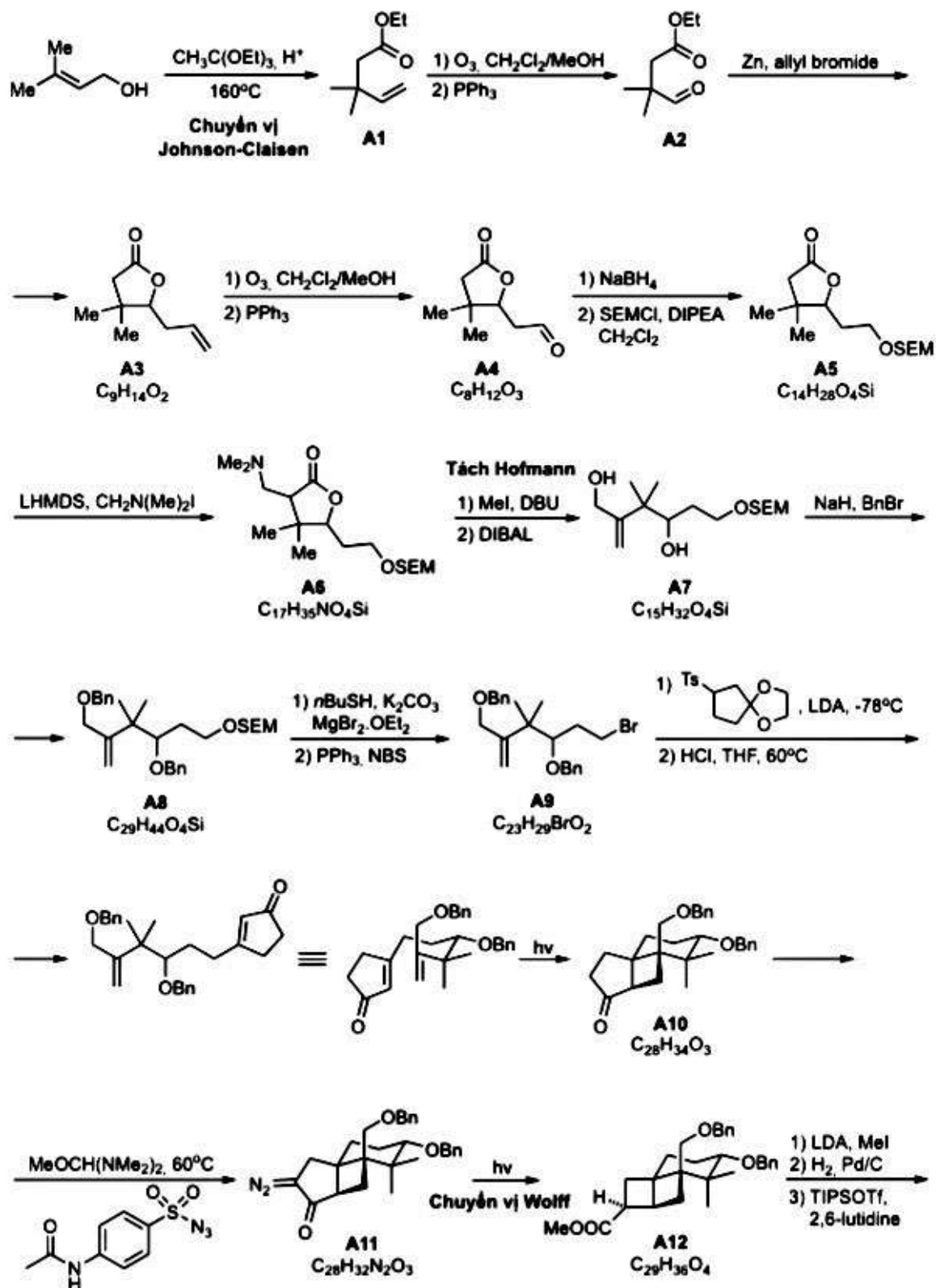


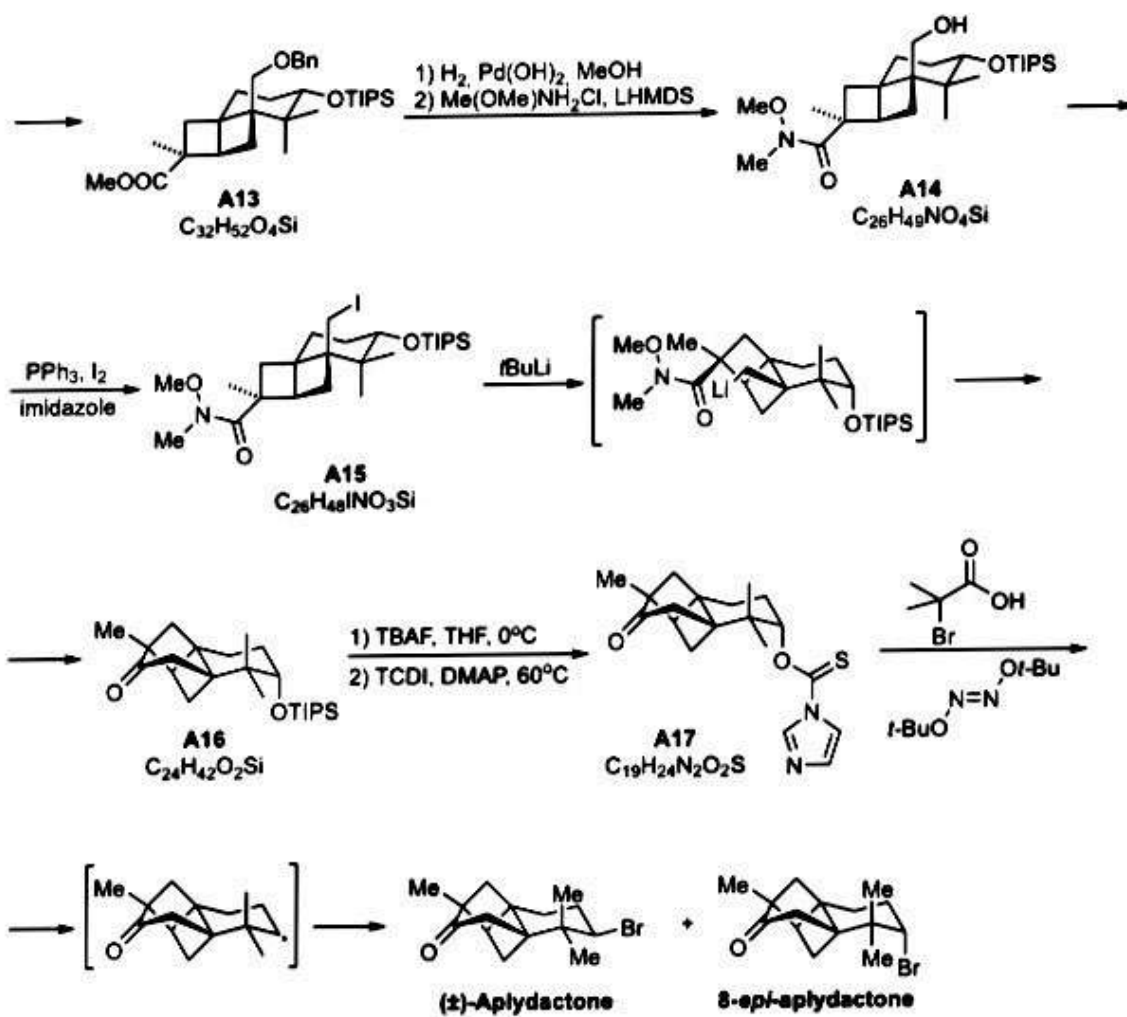


21. Ibogamine

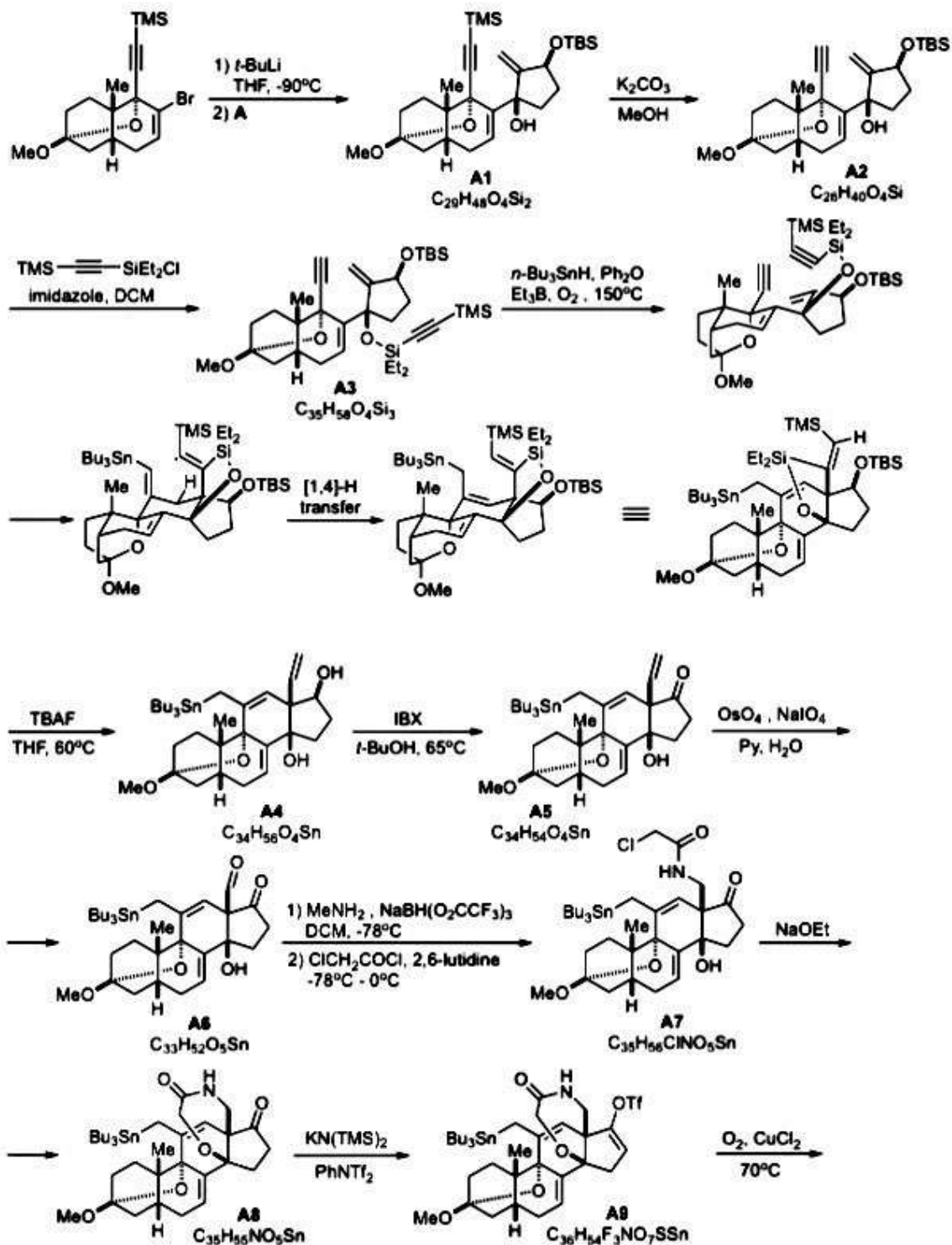


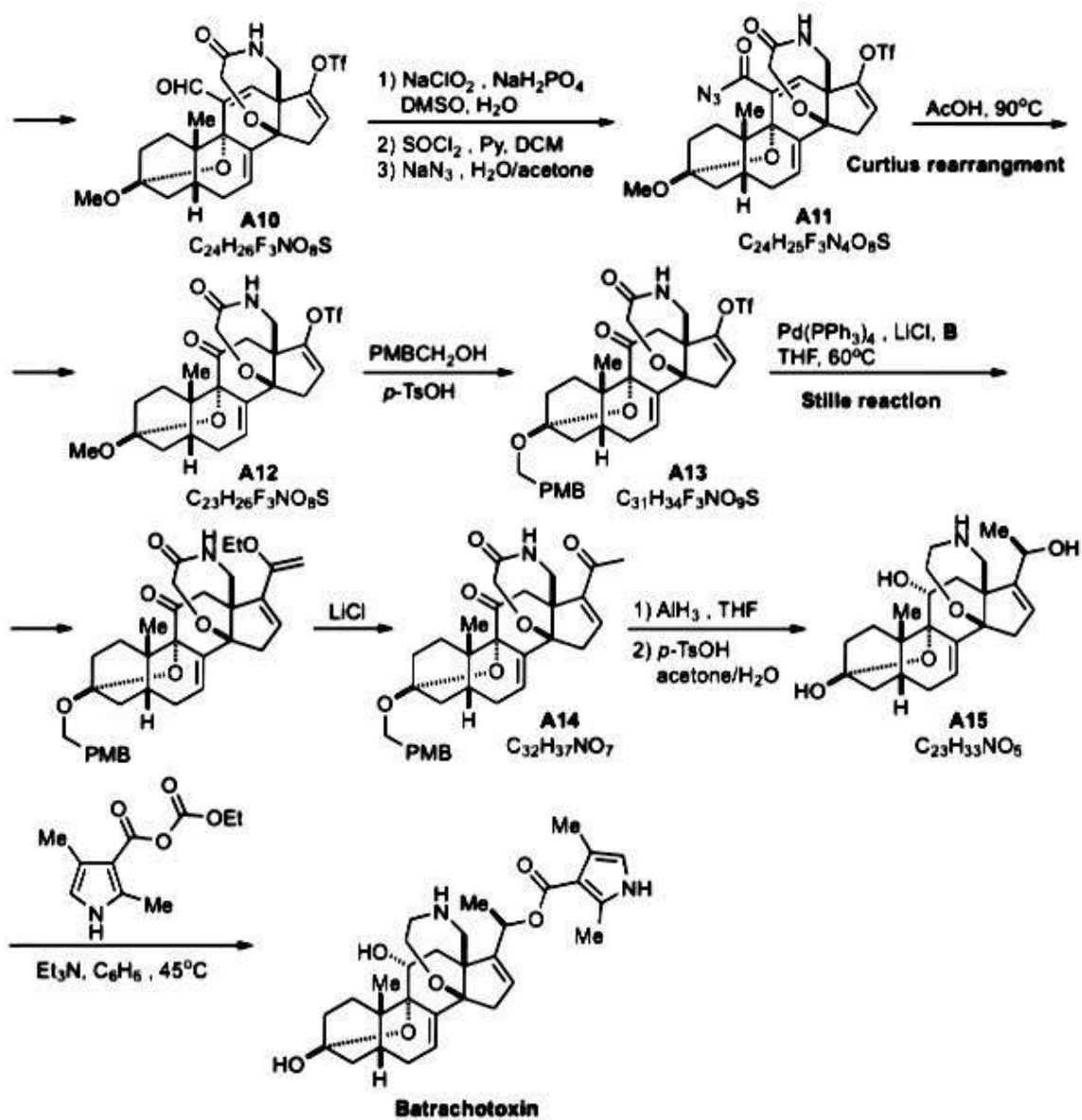
22. Aplydactone





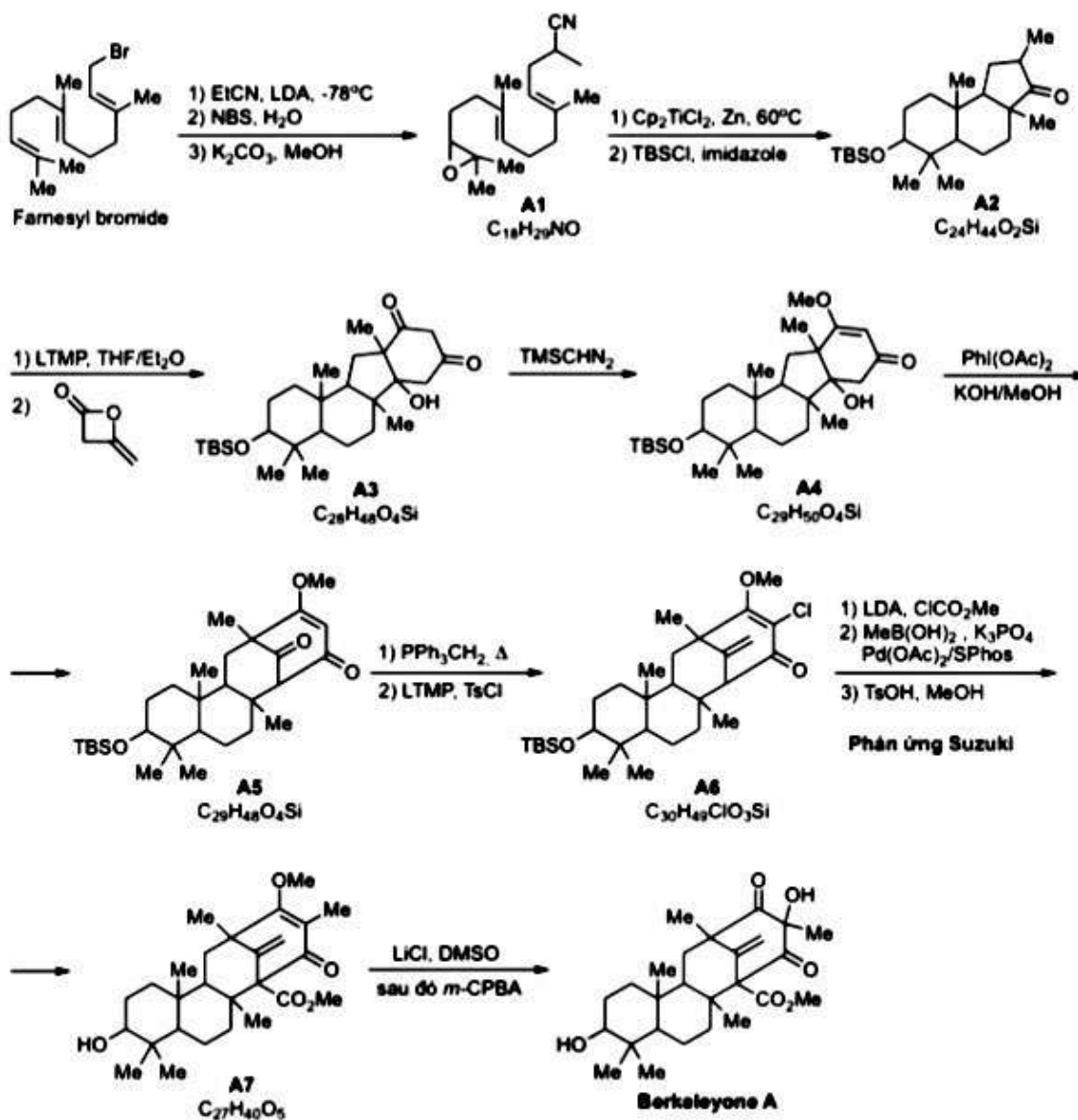
23. Batrachotoxin



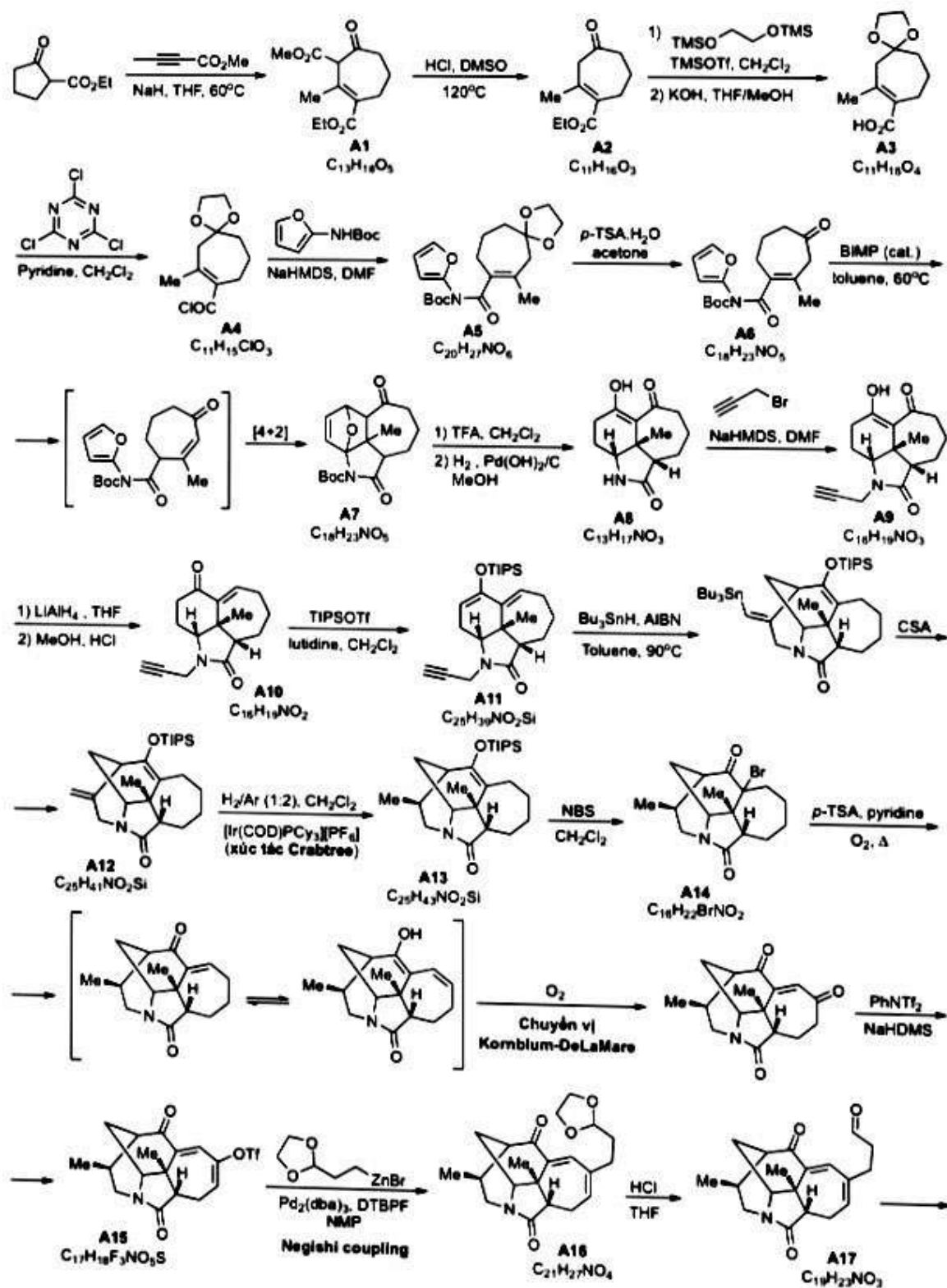


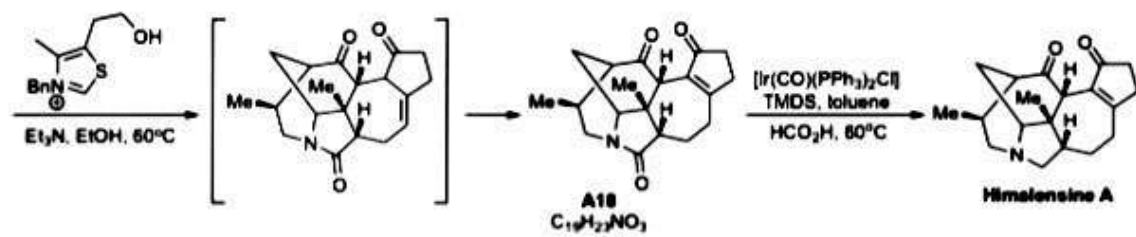
24. Berkeleyone A

Đáp án

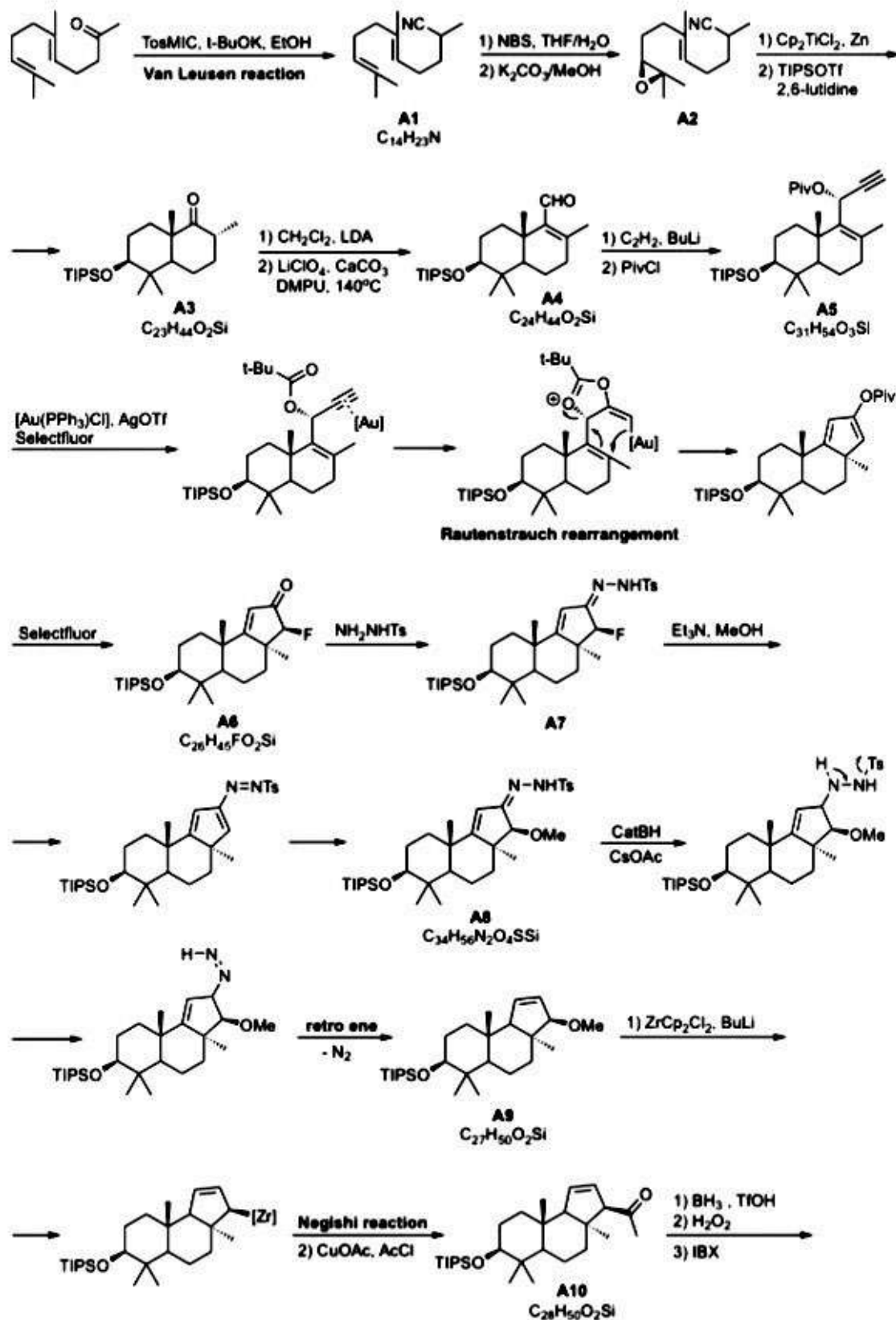


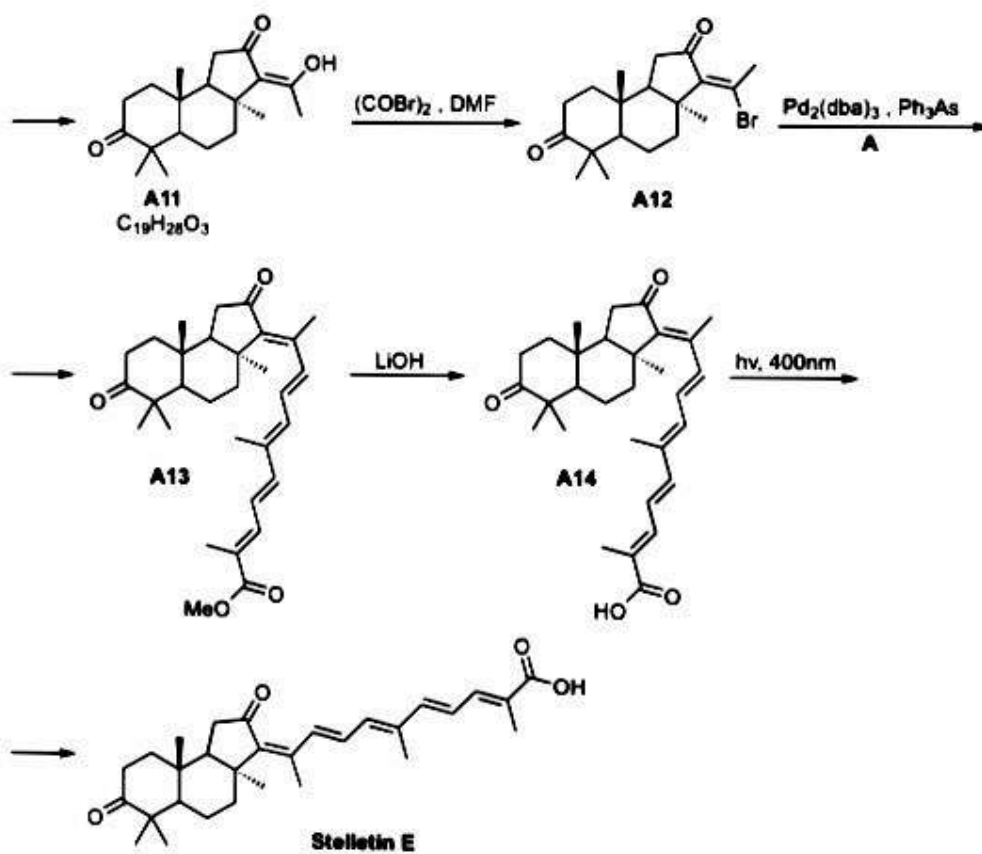
25. Himalensine A



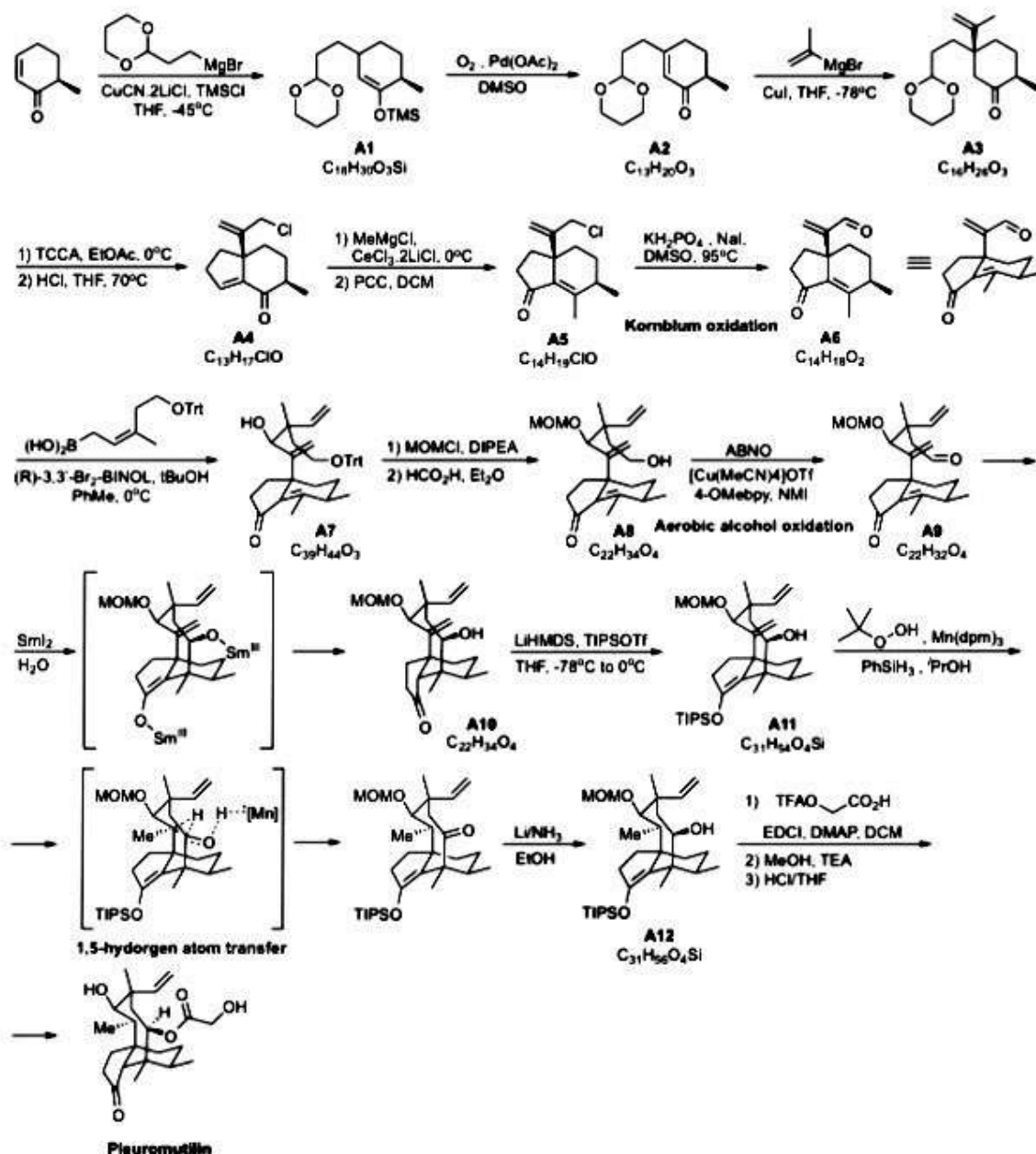


26. Stellentin E

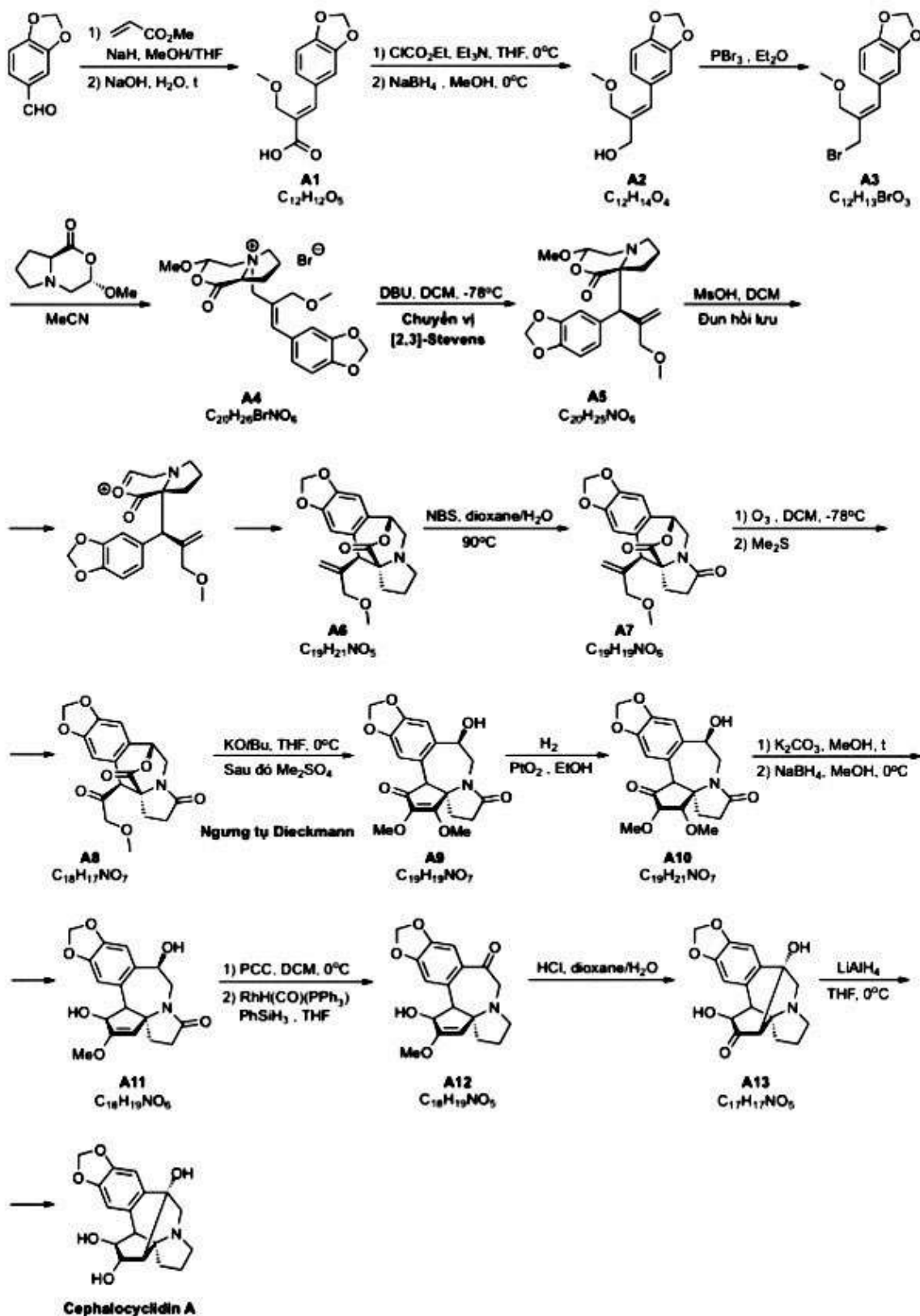




27. Pleuromutilin

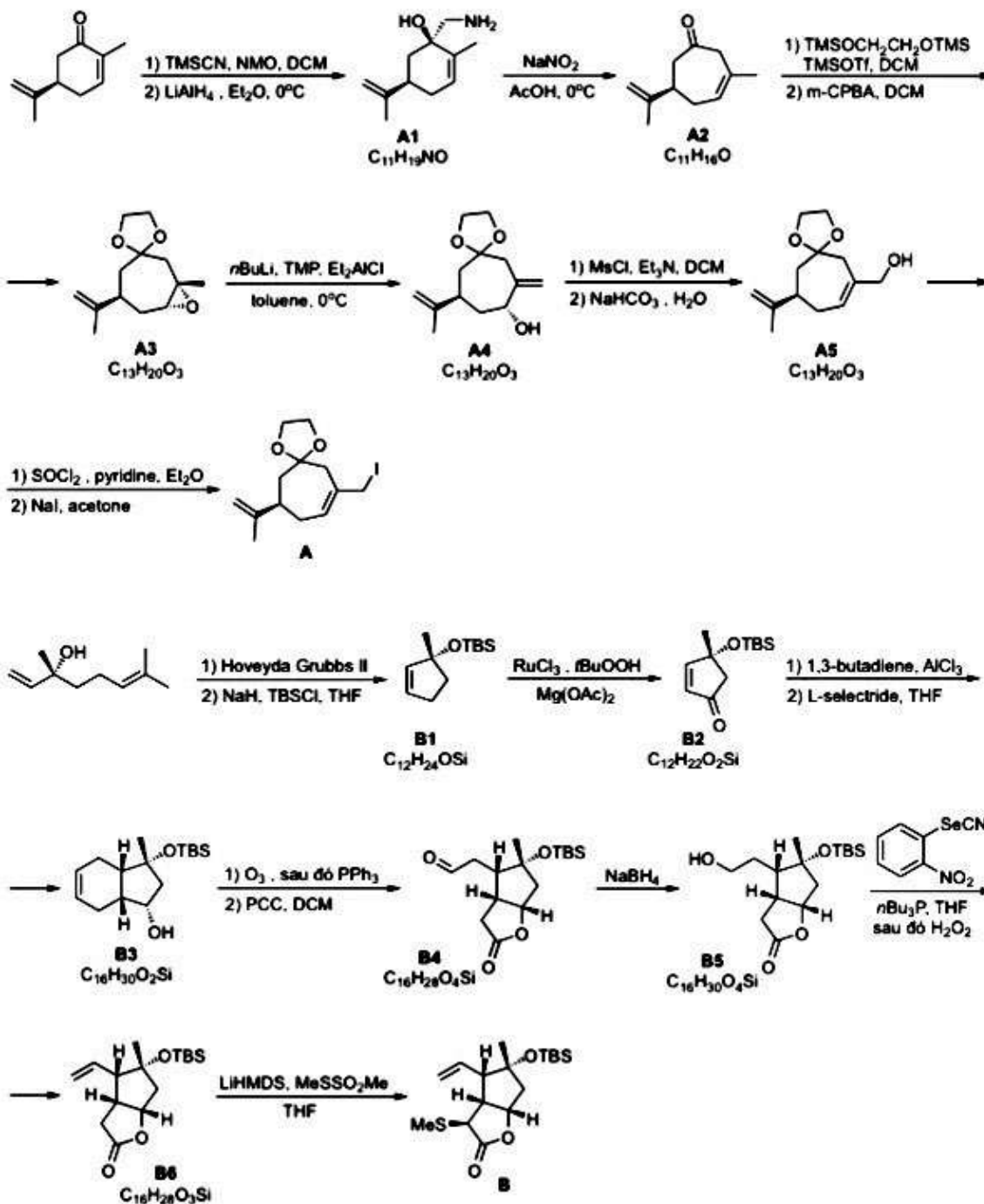


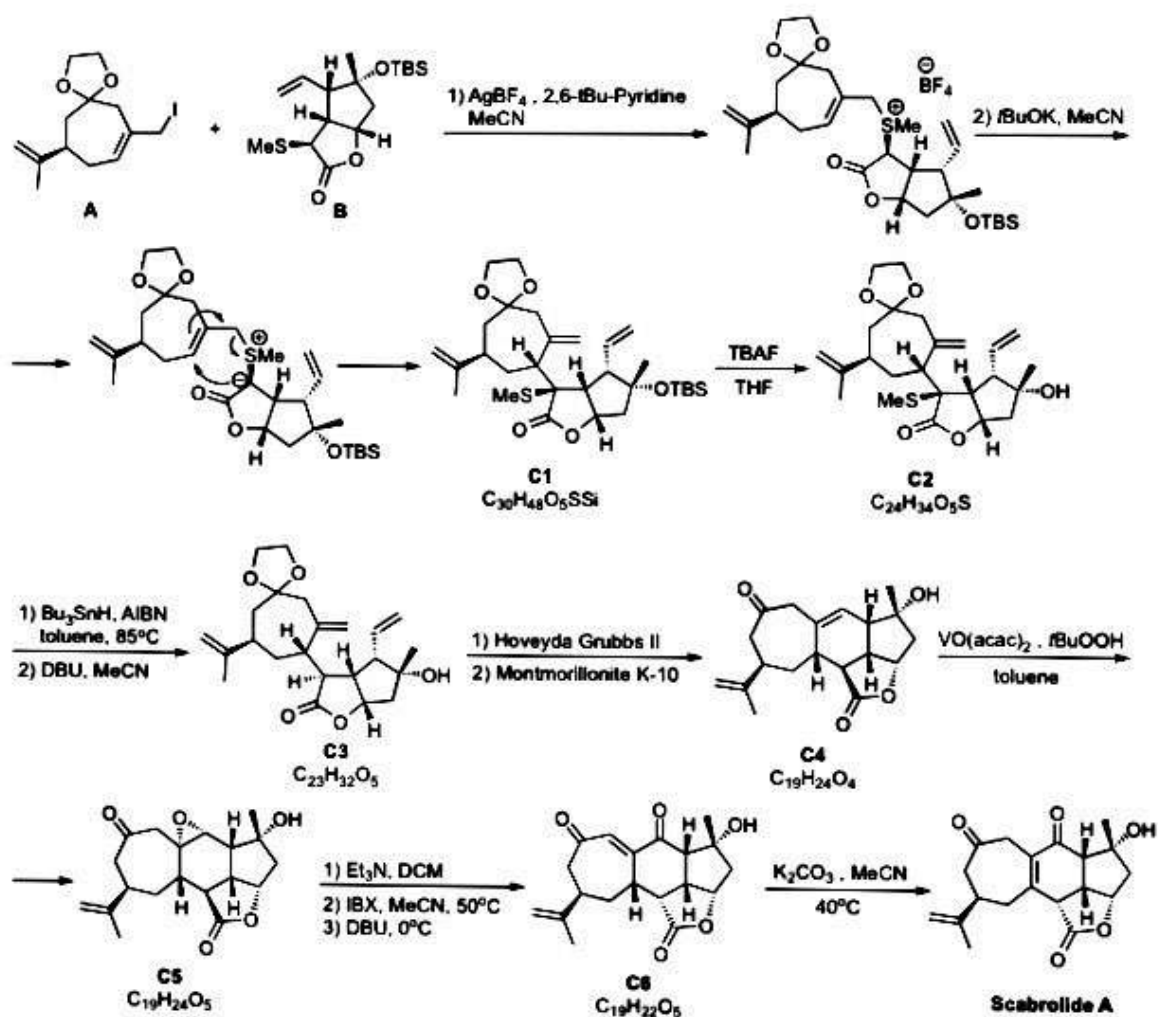
28. Cephalocyclidin A



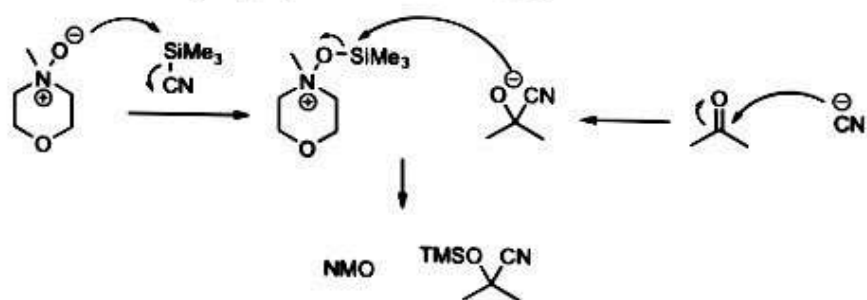
29. Scabrolide A

Đáp án

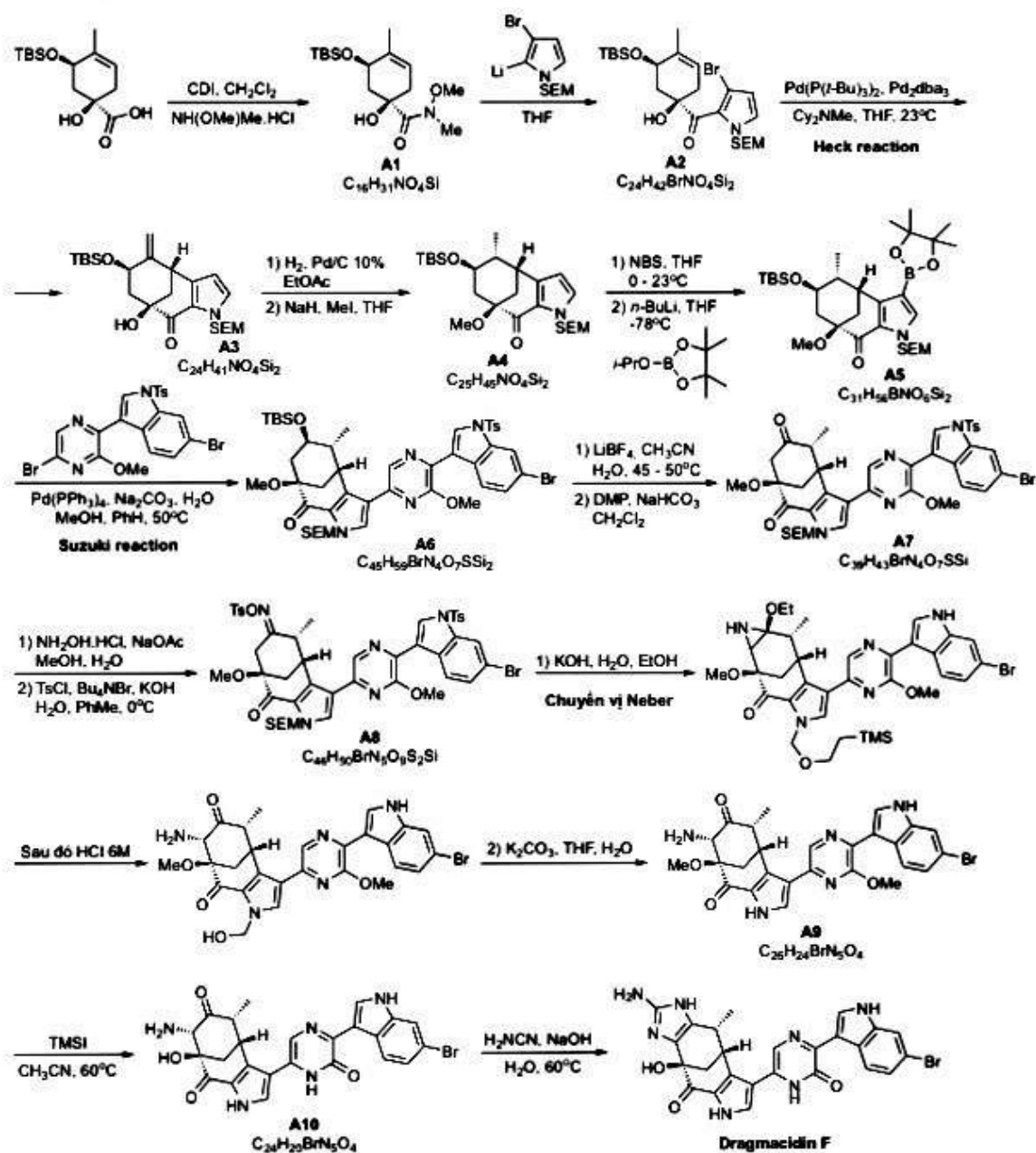




Cơ chế xúc tác phản ứng Silylcyanation của NMO:



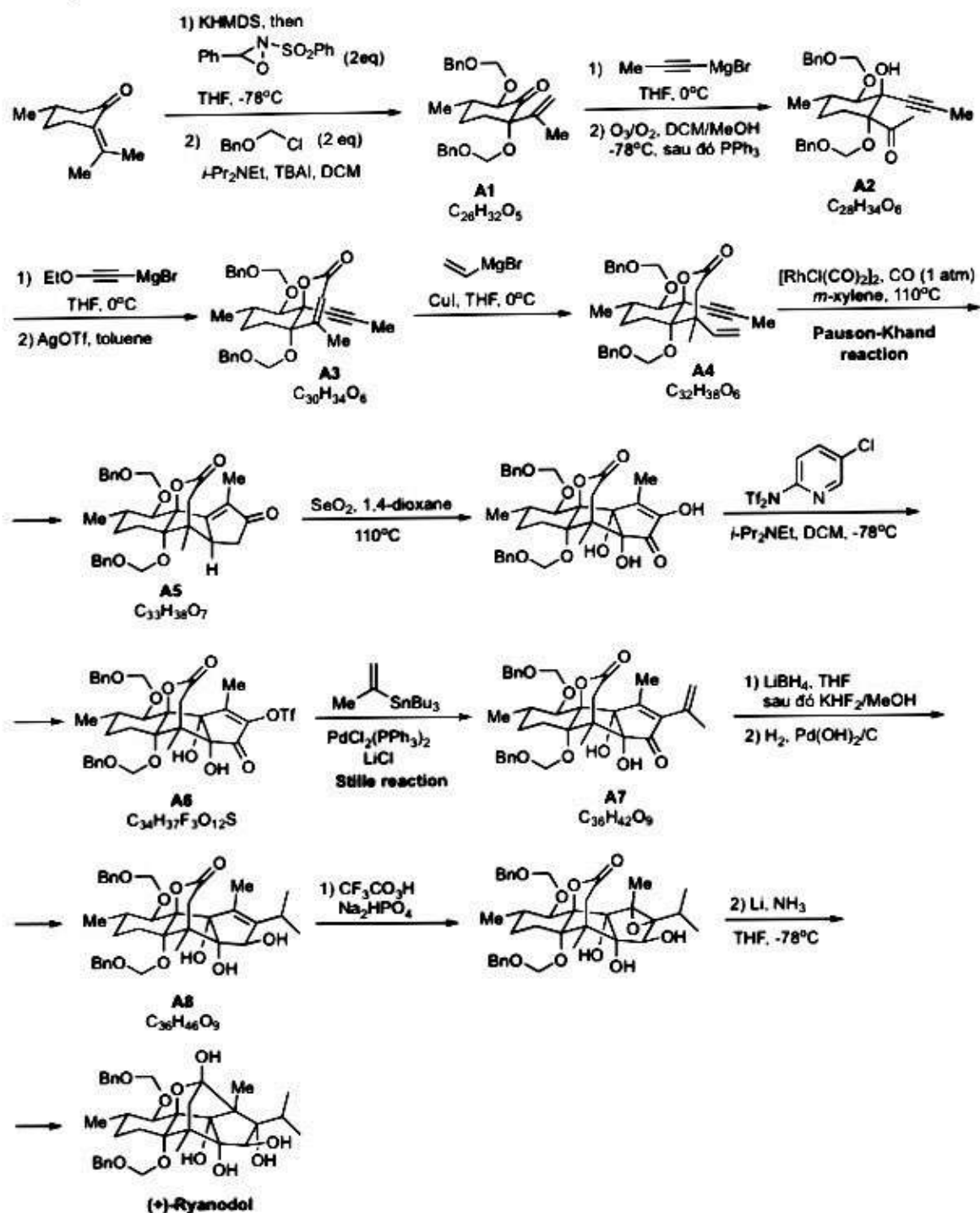
30. Dragmacidin F



Đáp án

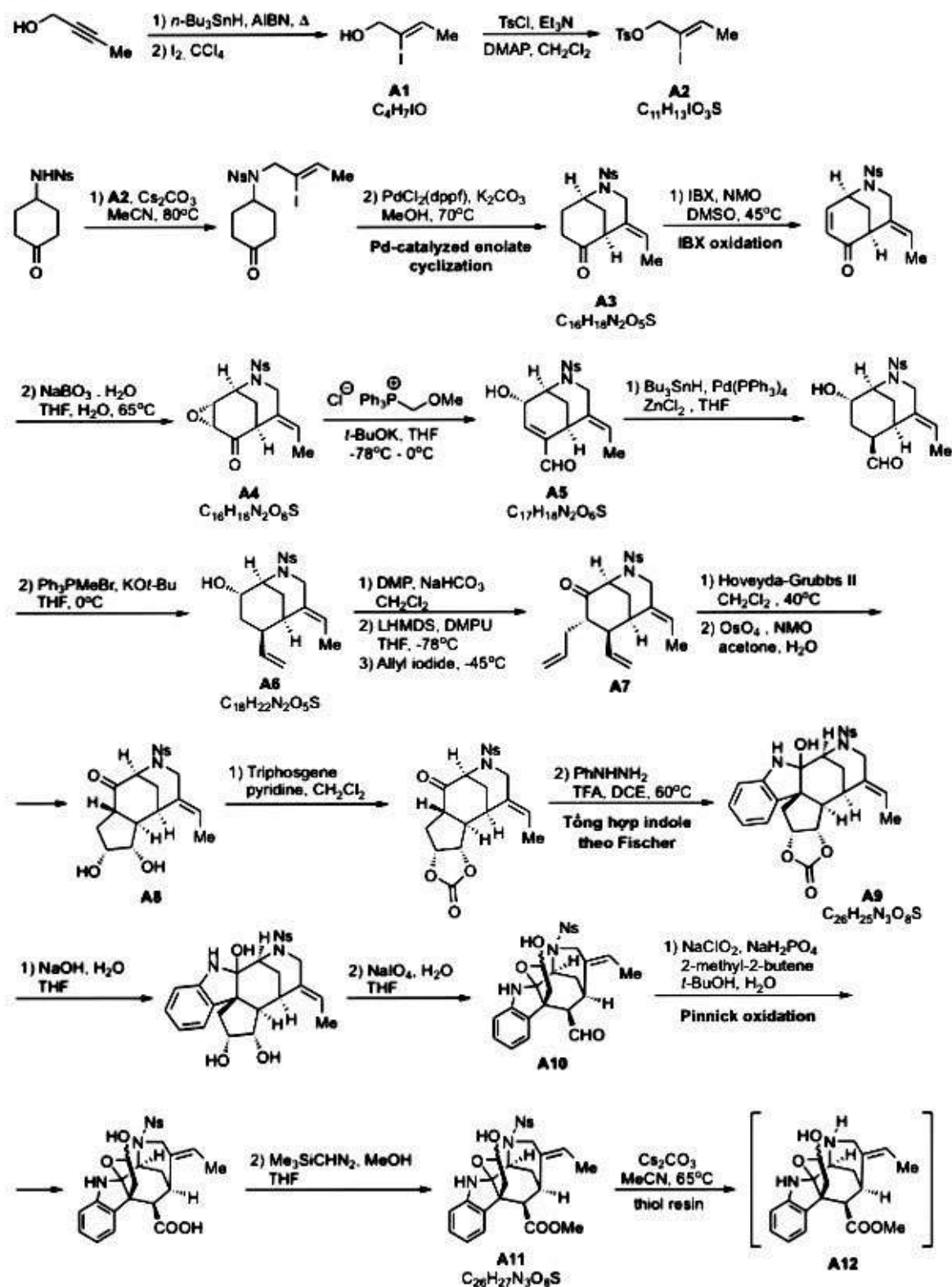


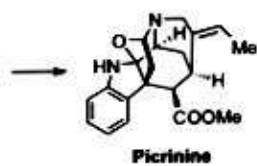
32. Ryanodol



33. Pricrinine

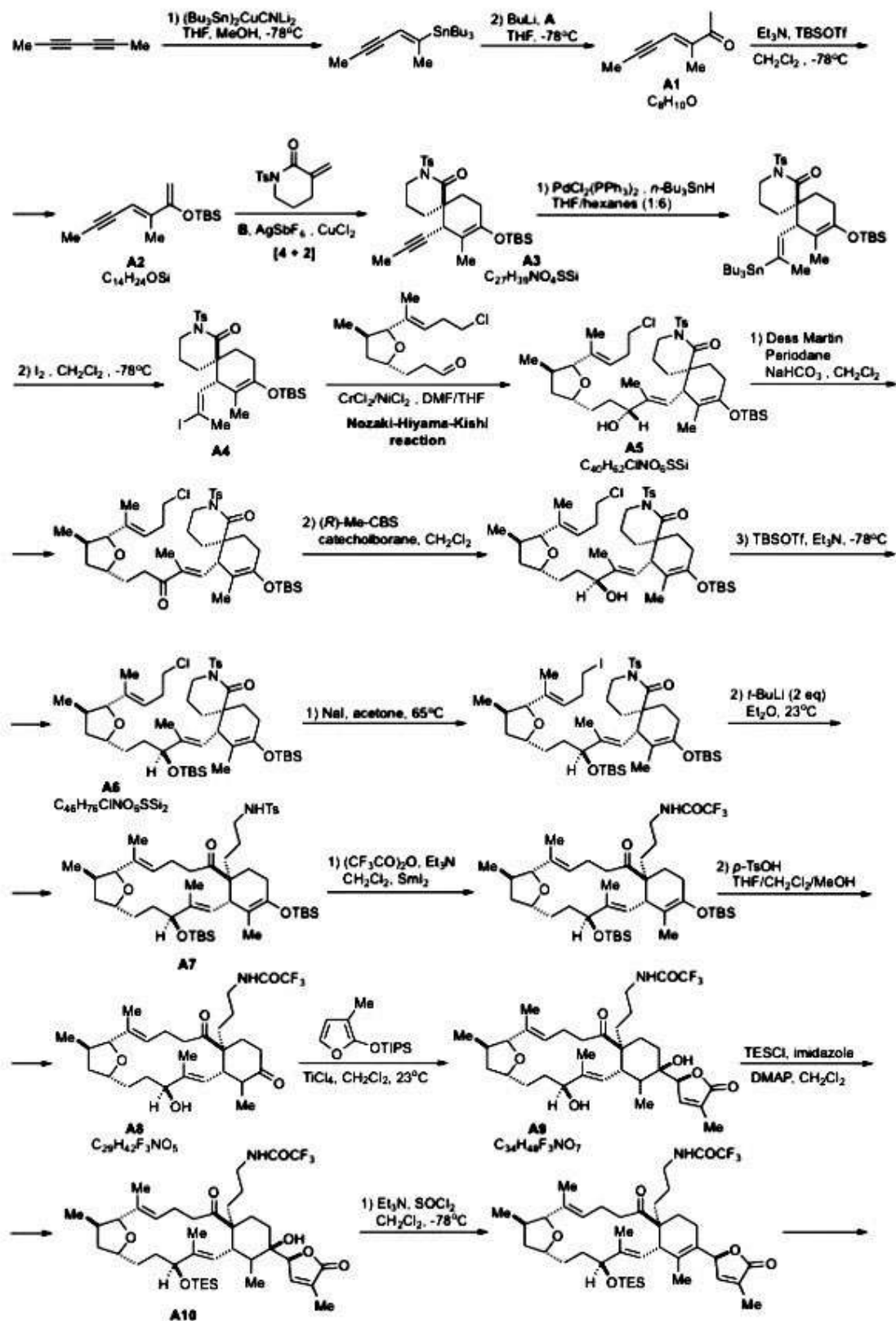
Đáp án

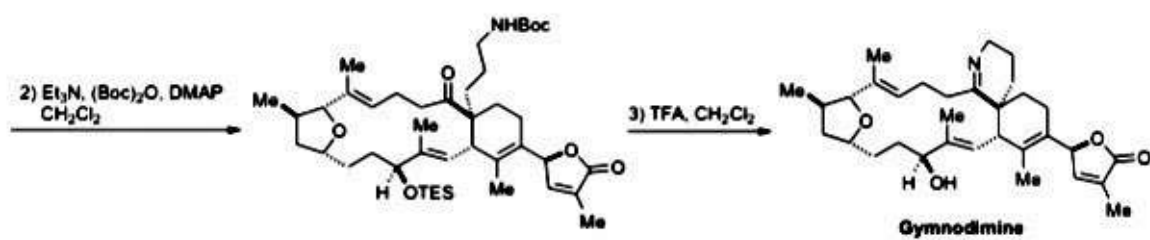




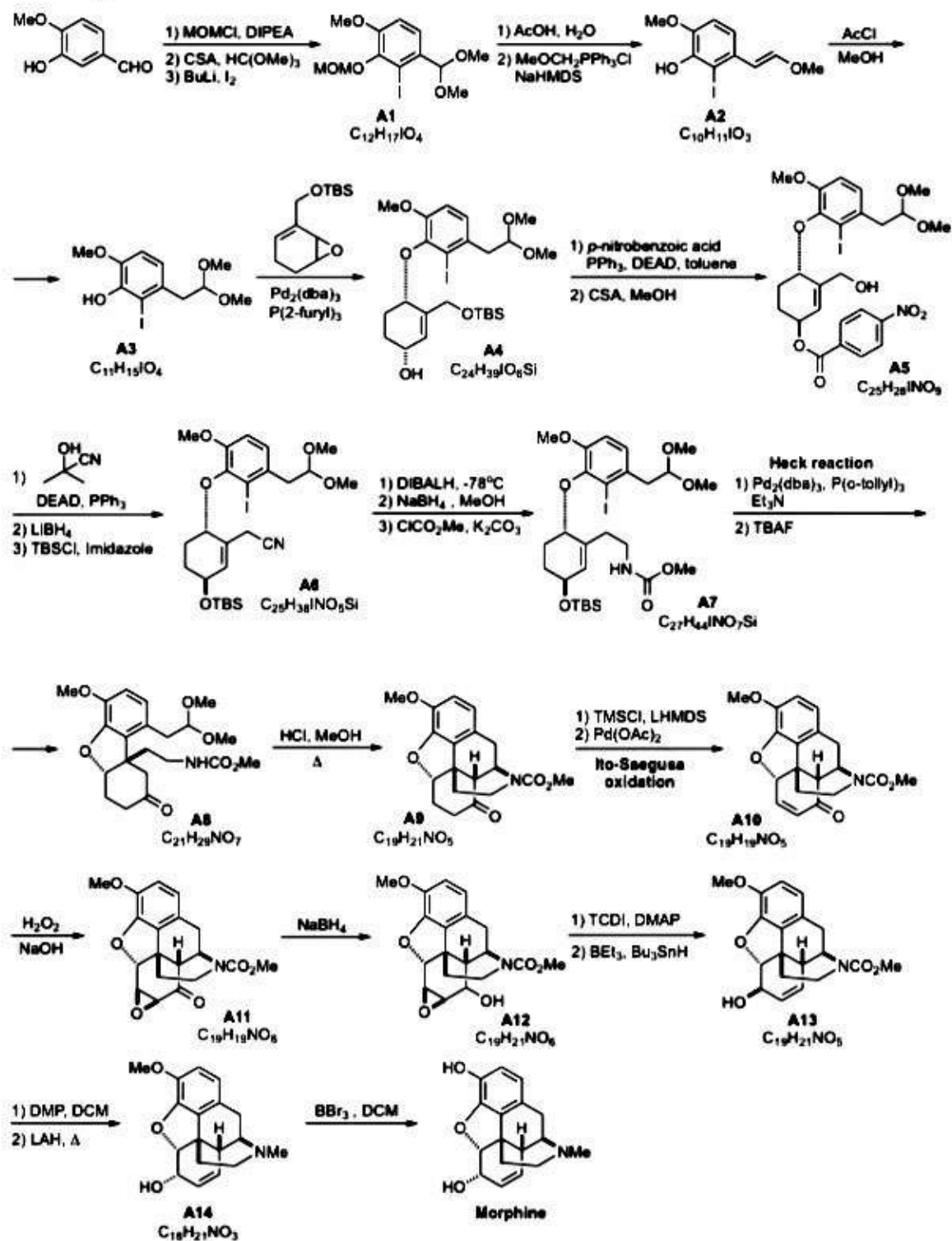
34. Gymnosimine

Đáp án

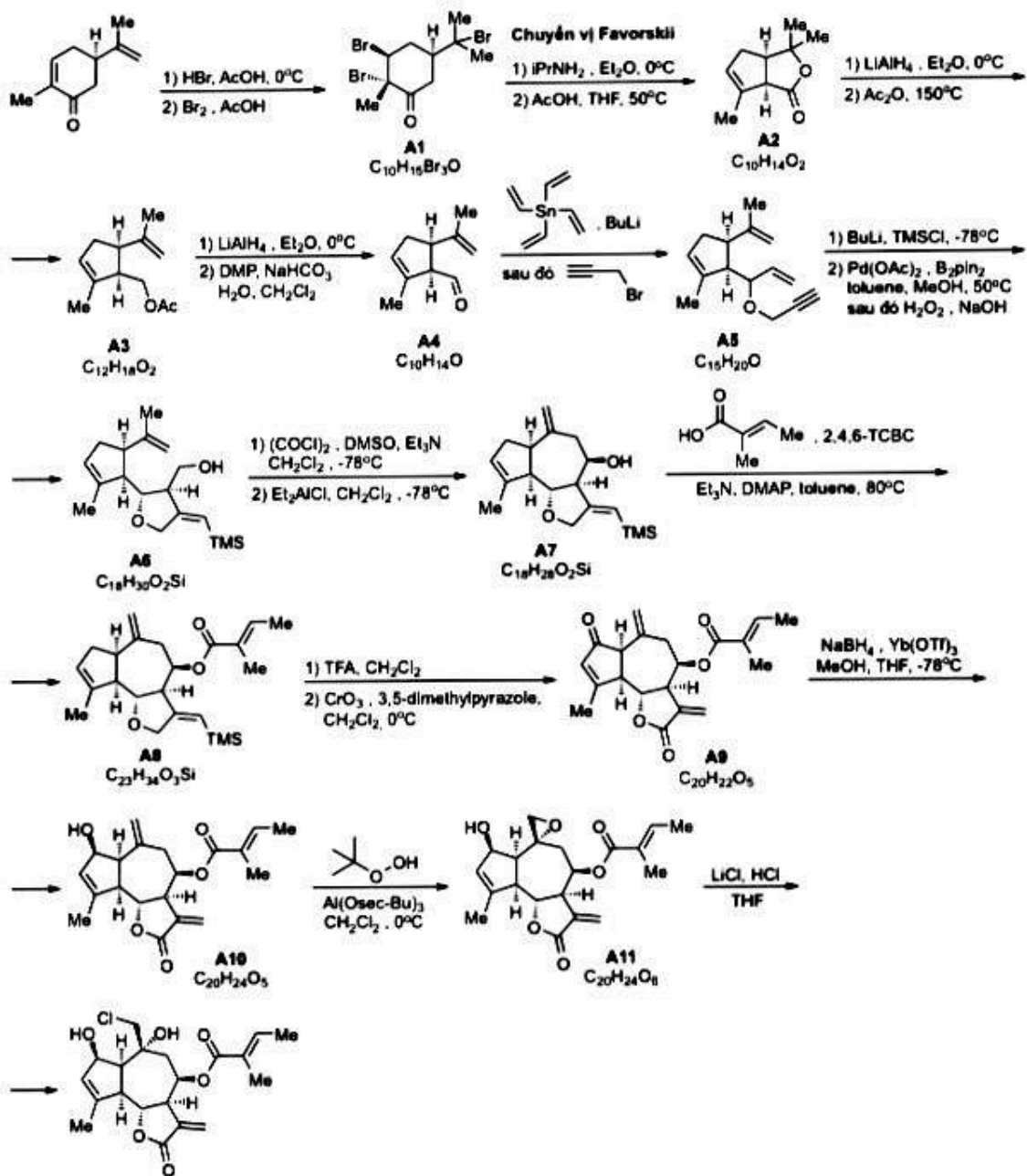




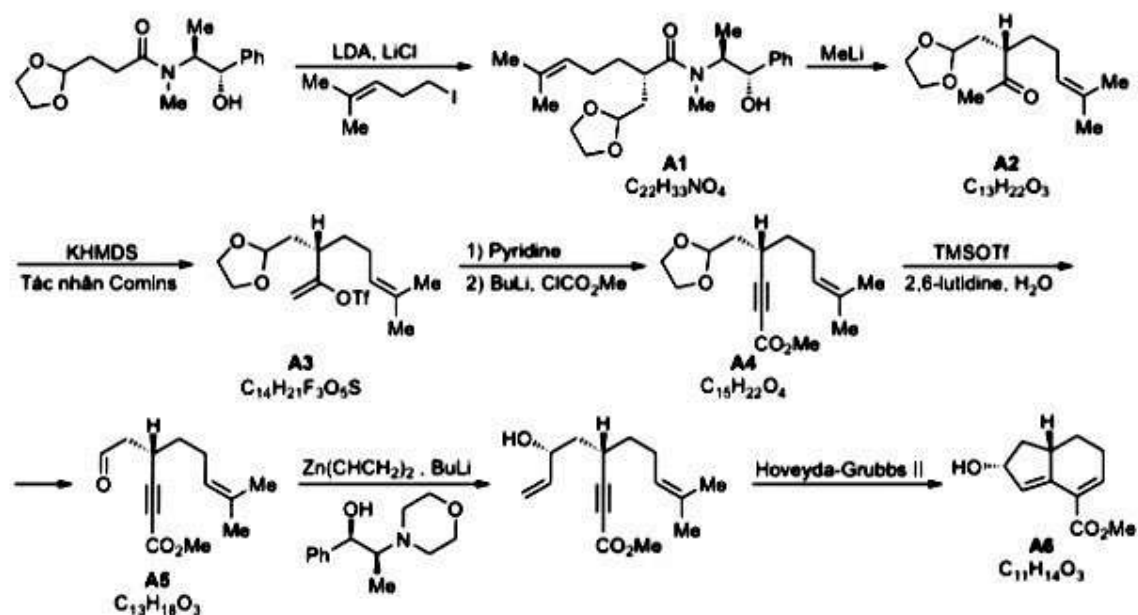
35. Morphine

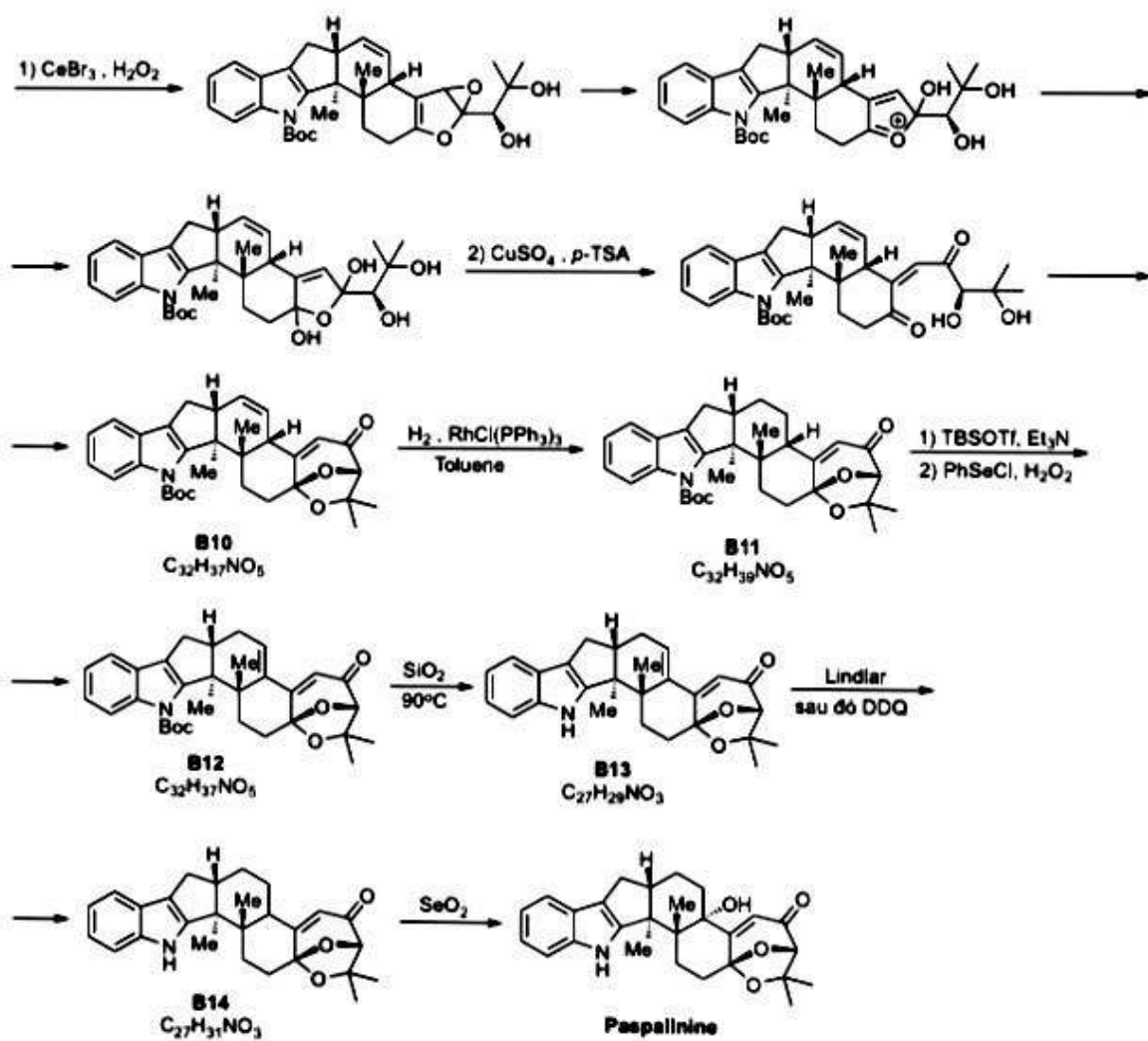


36. Eupalinilide E

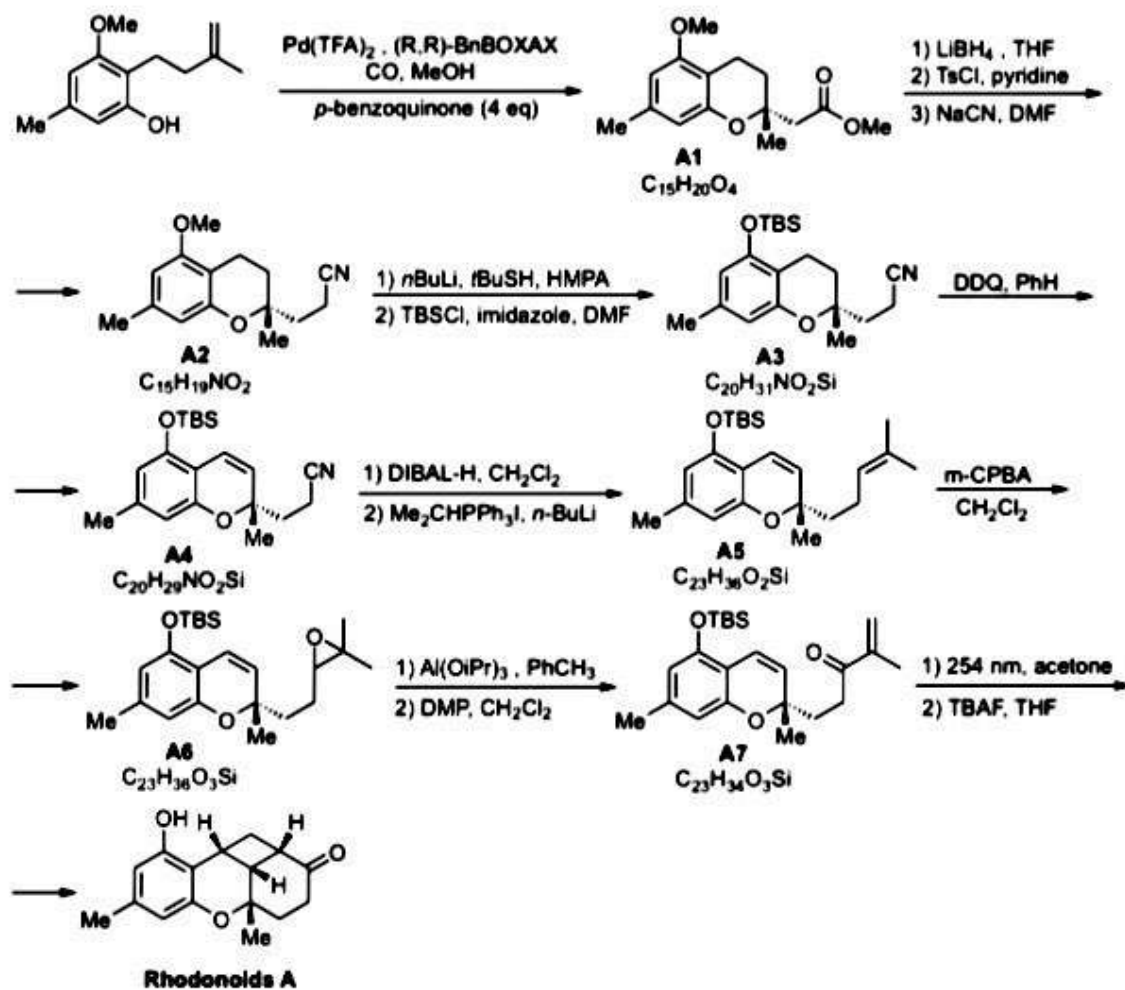


Sơ đồ 1:

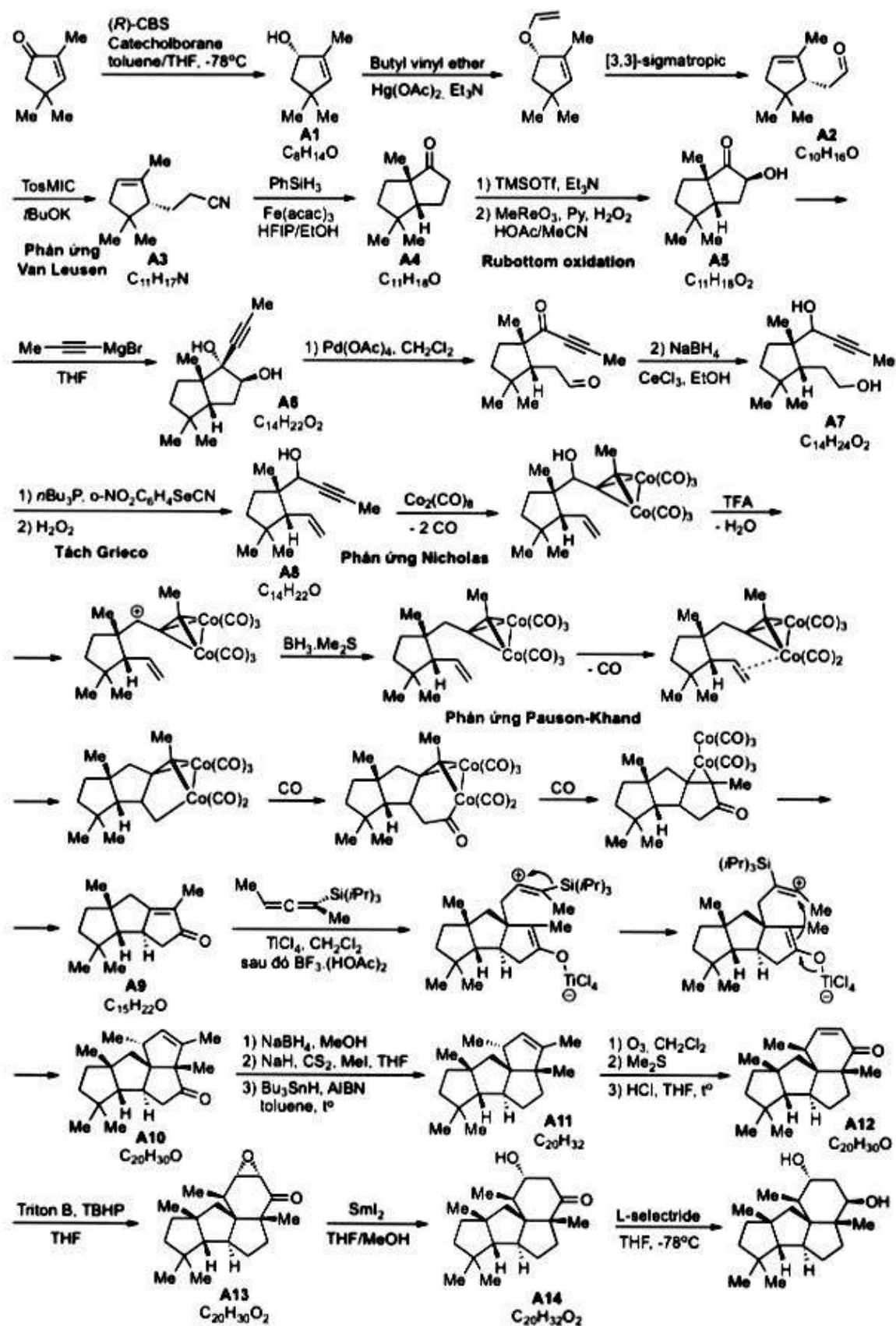




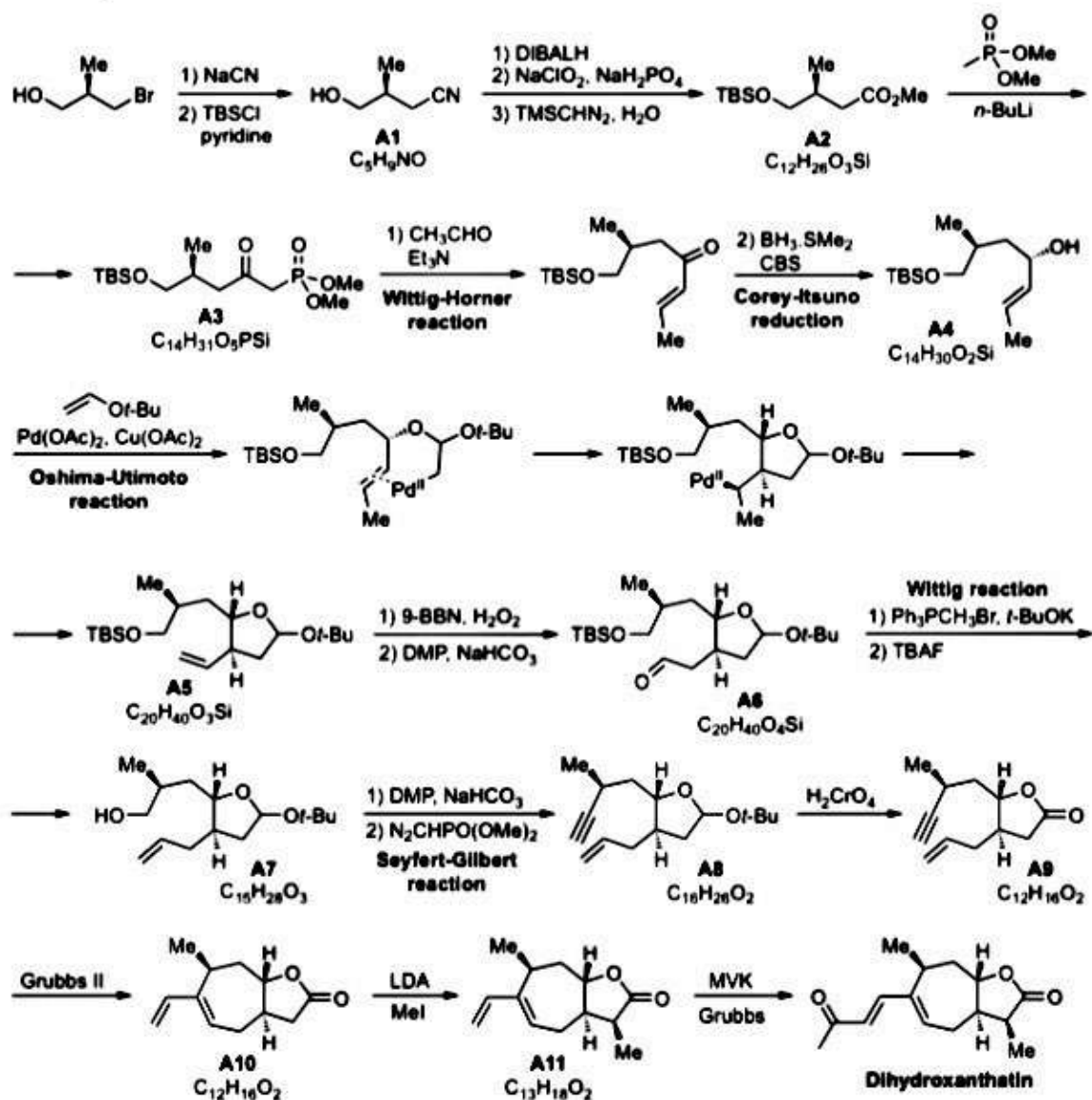
38. Rhodonoids A



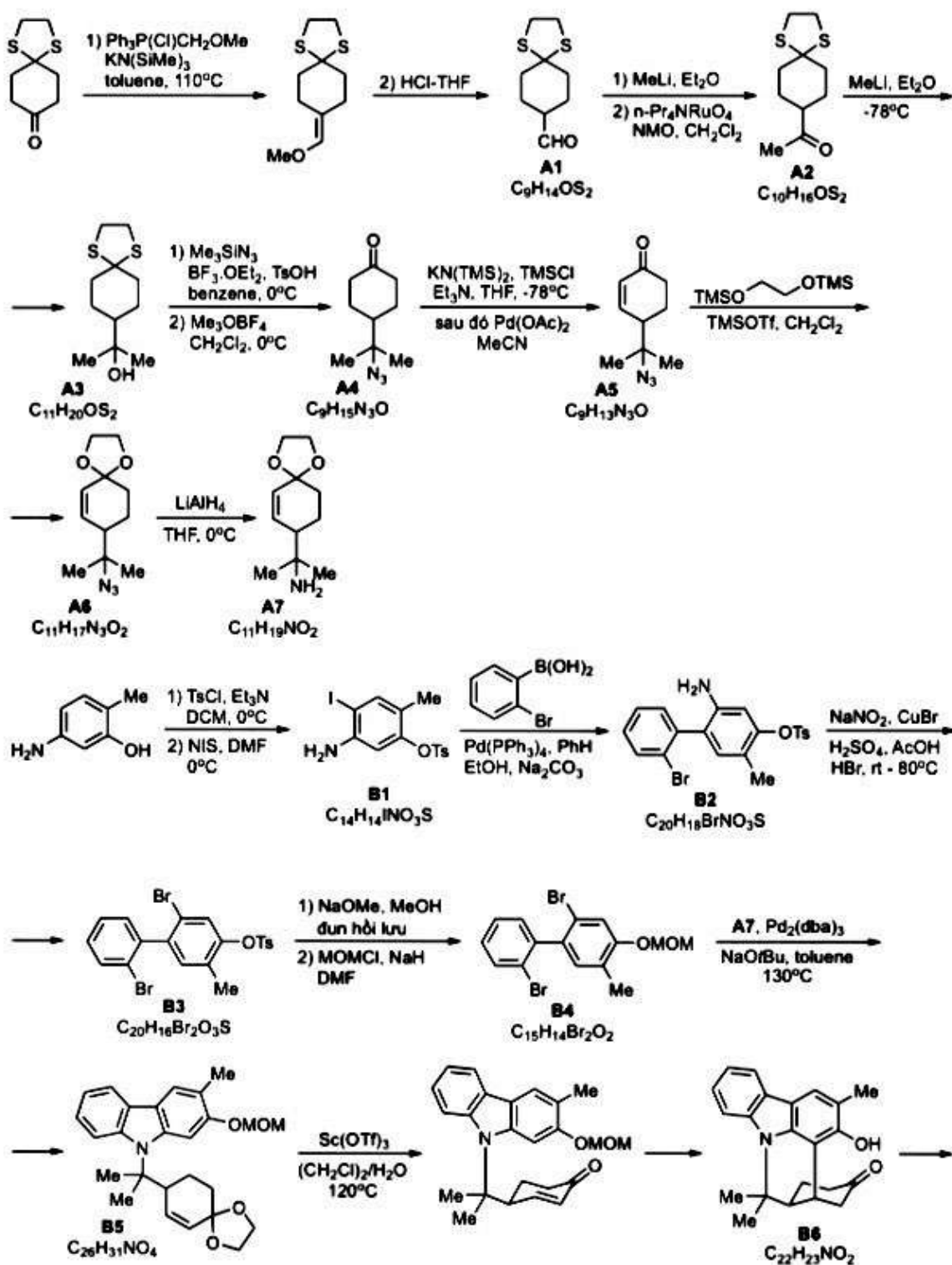
39. Conidiogenol

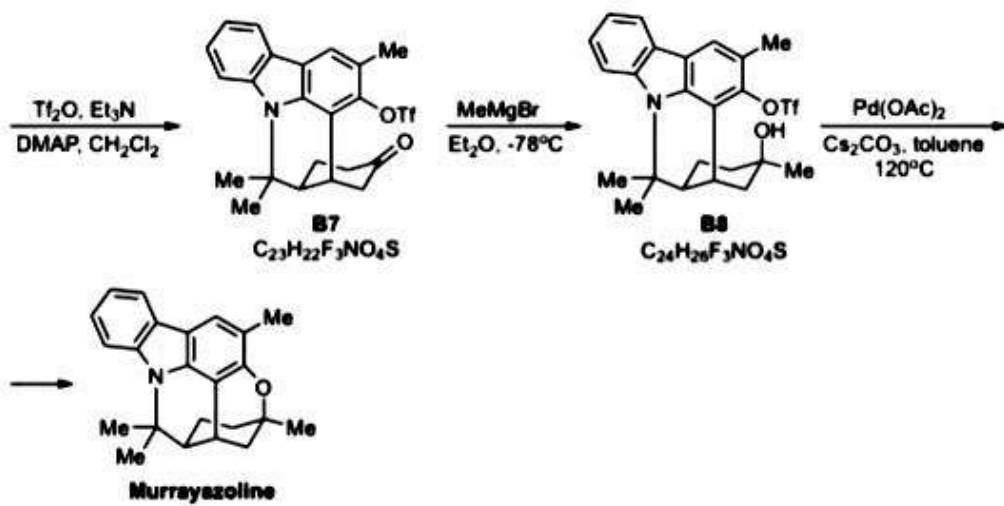


40. Dihydroxanthatin

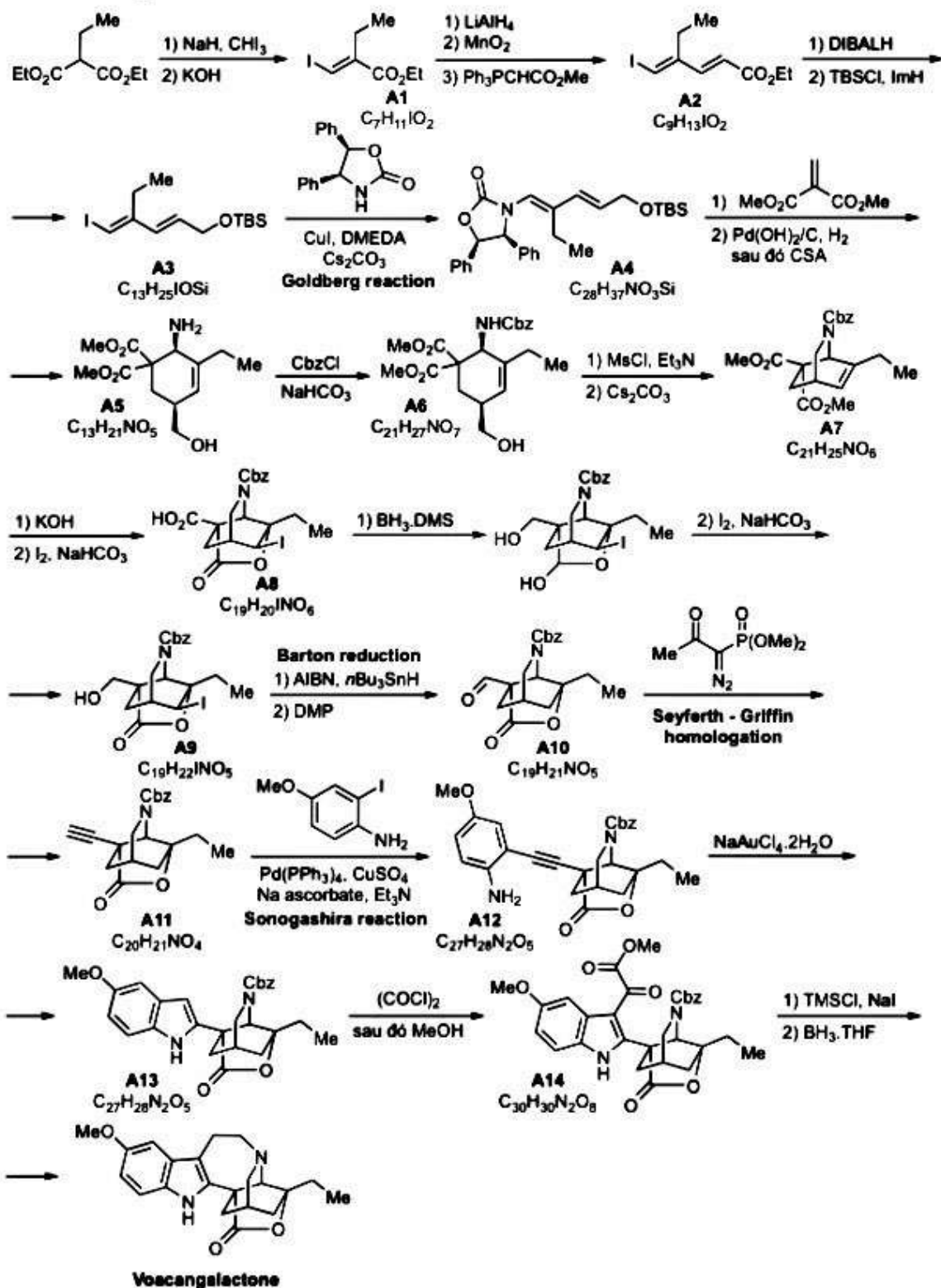


41. Murrayazoline

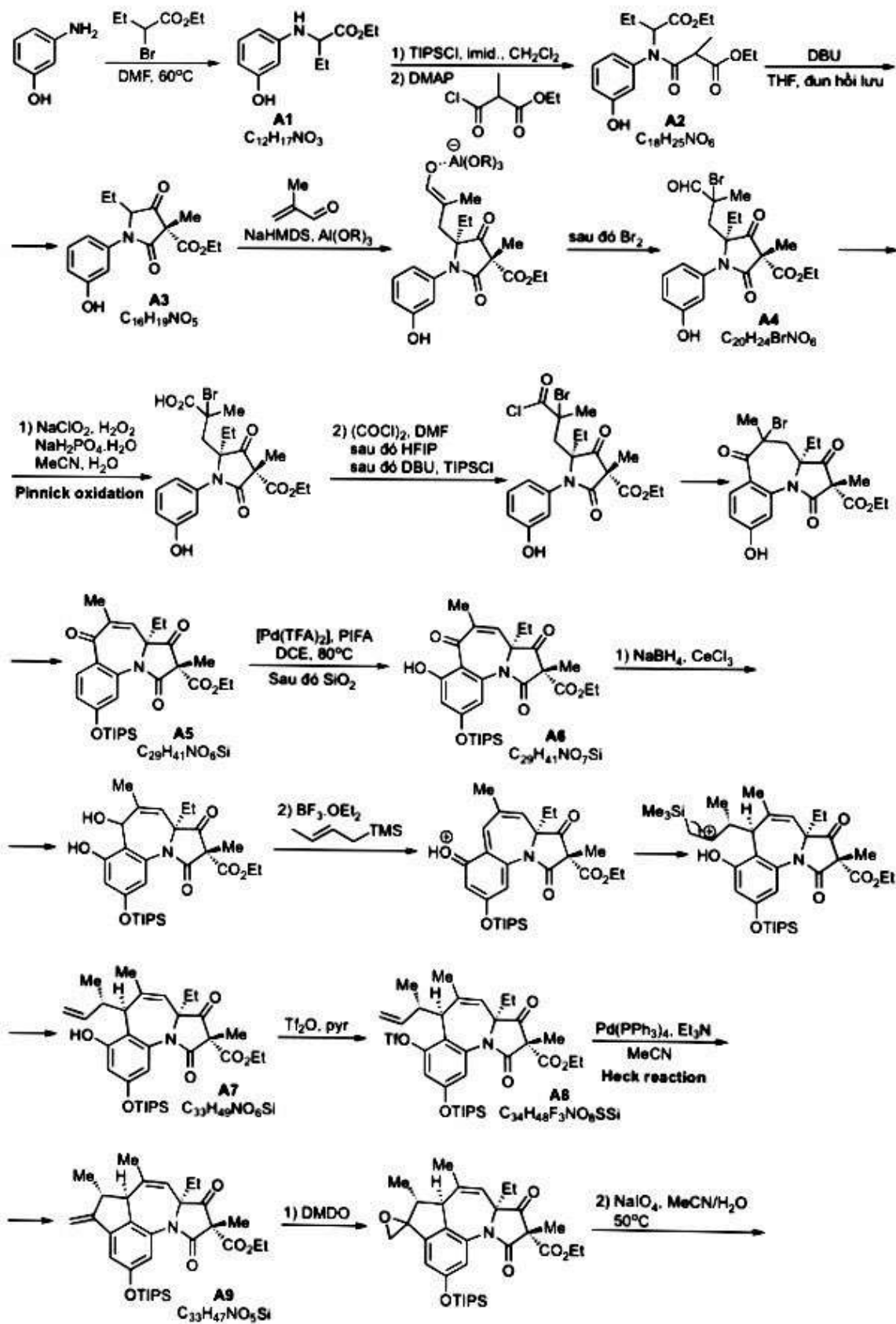


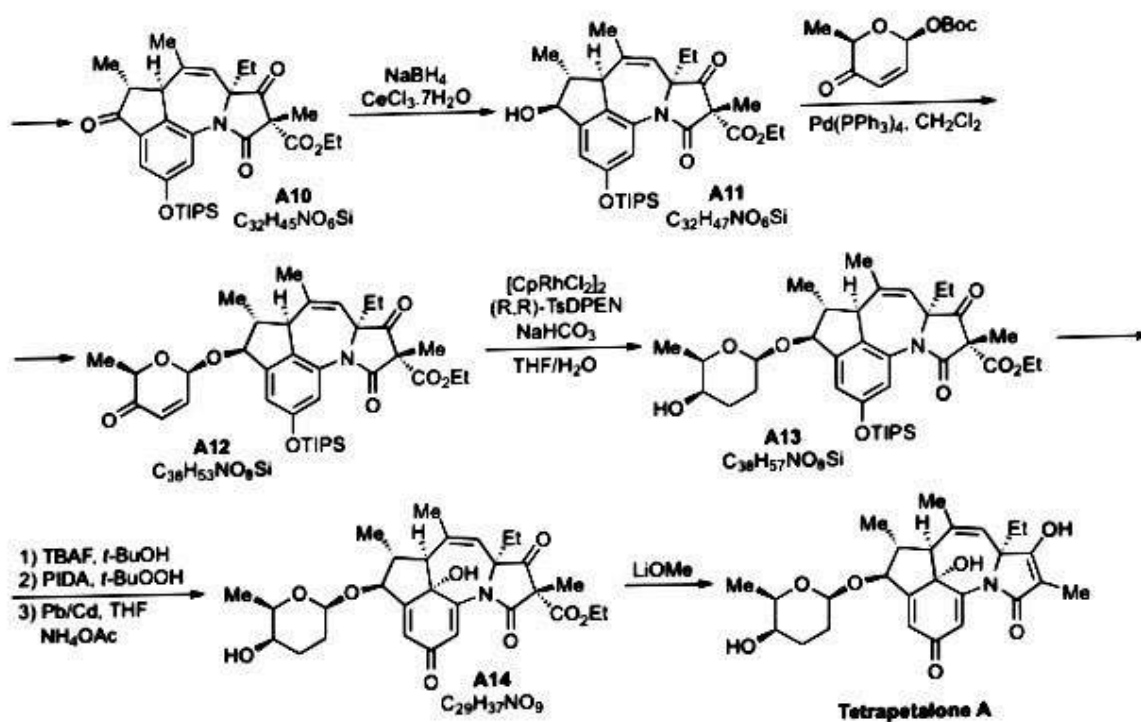


42. Voacangalactone

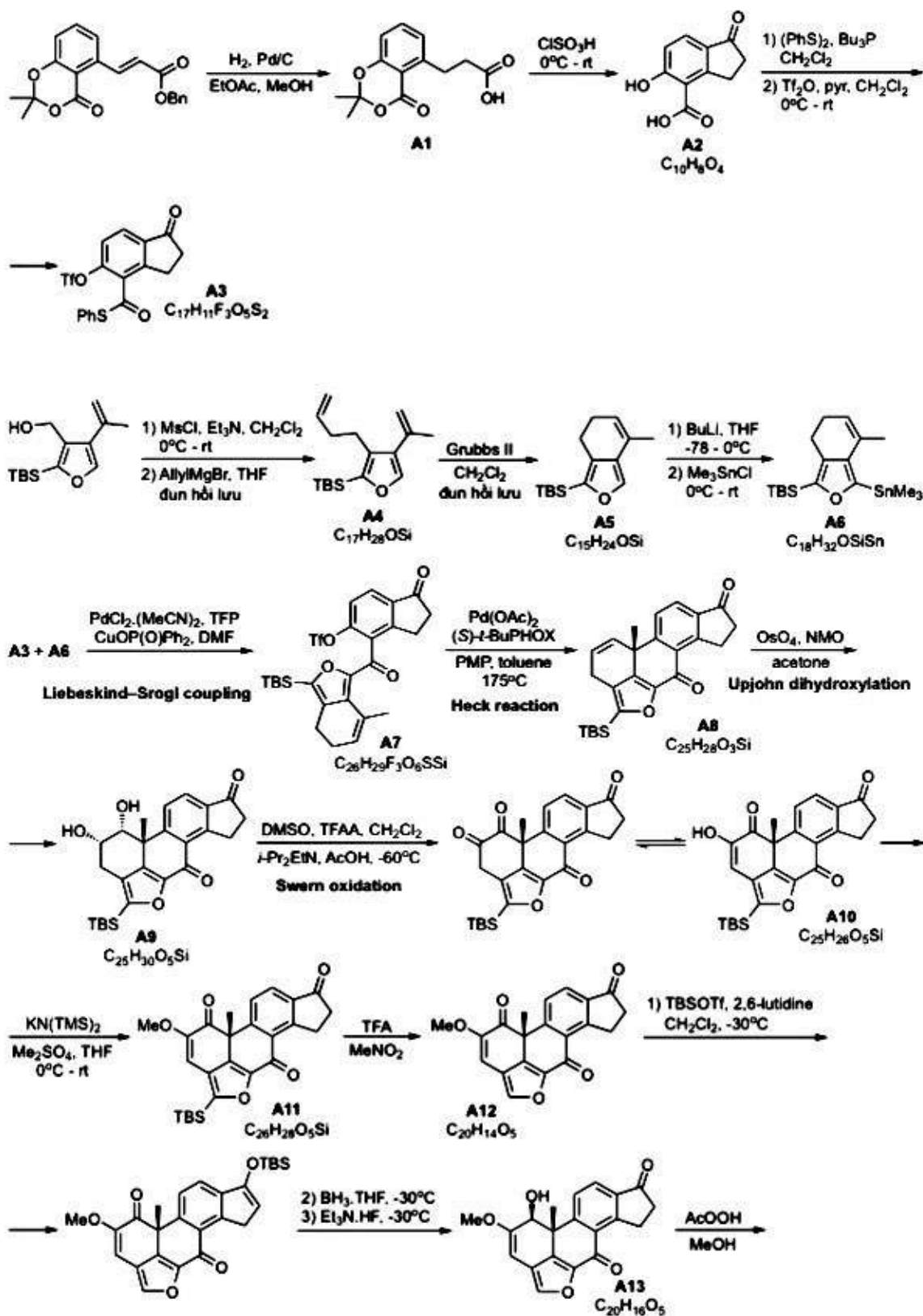


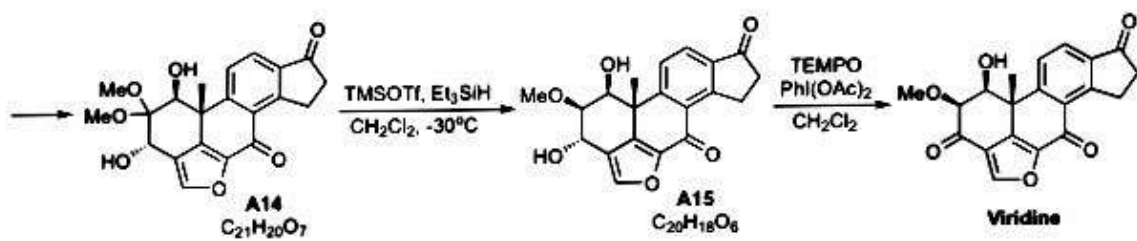
43. Tetrapetalone A



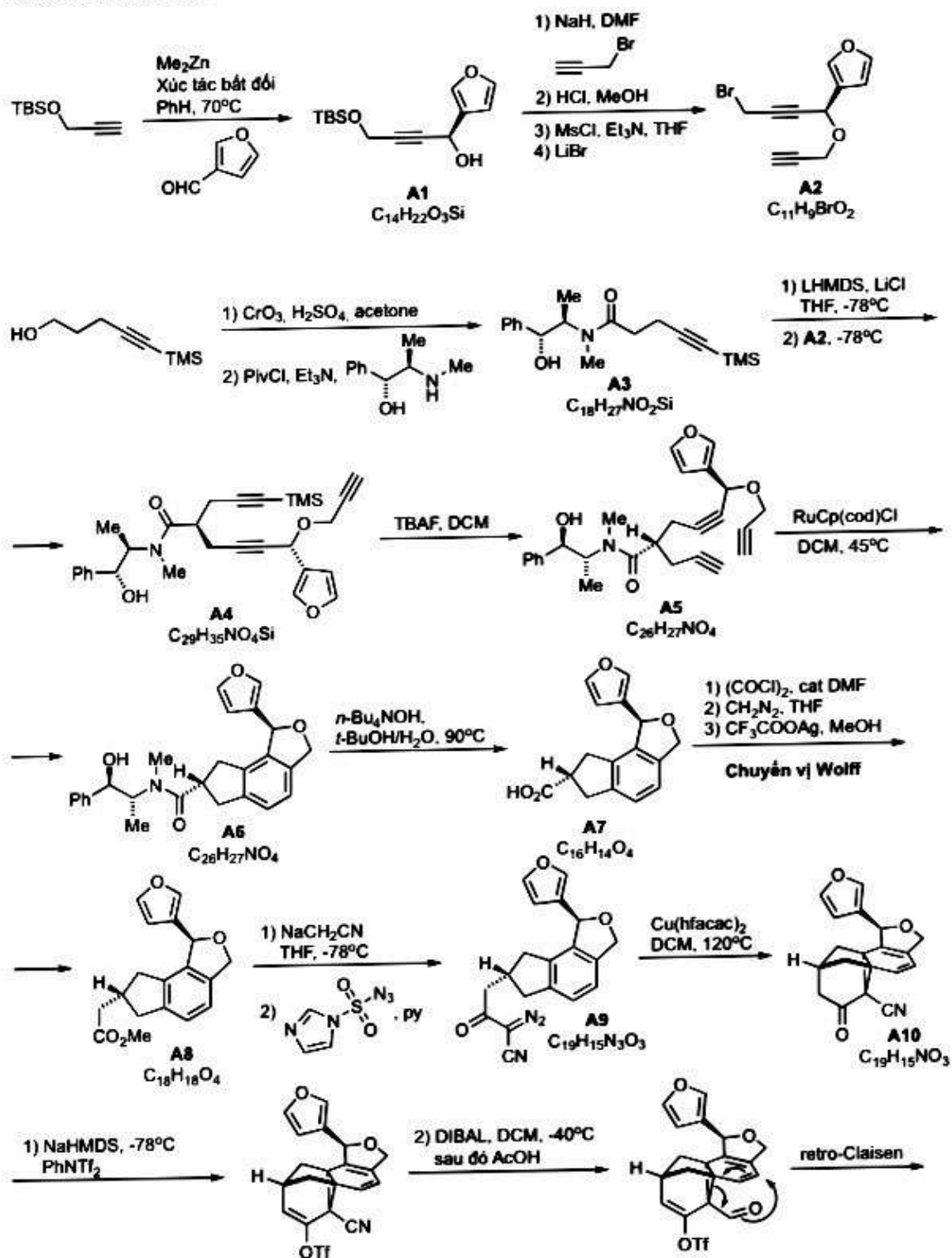


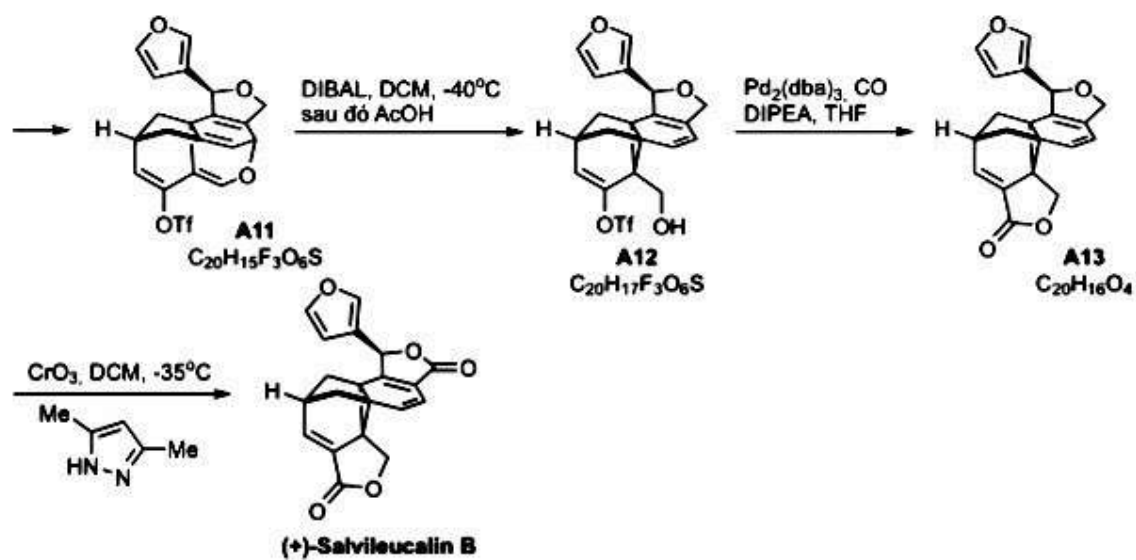
44. Viridine



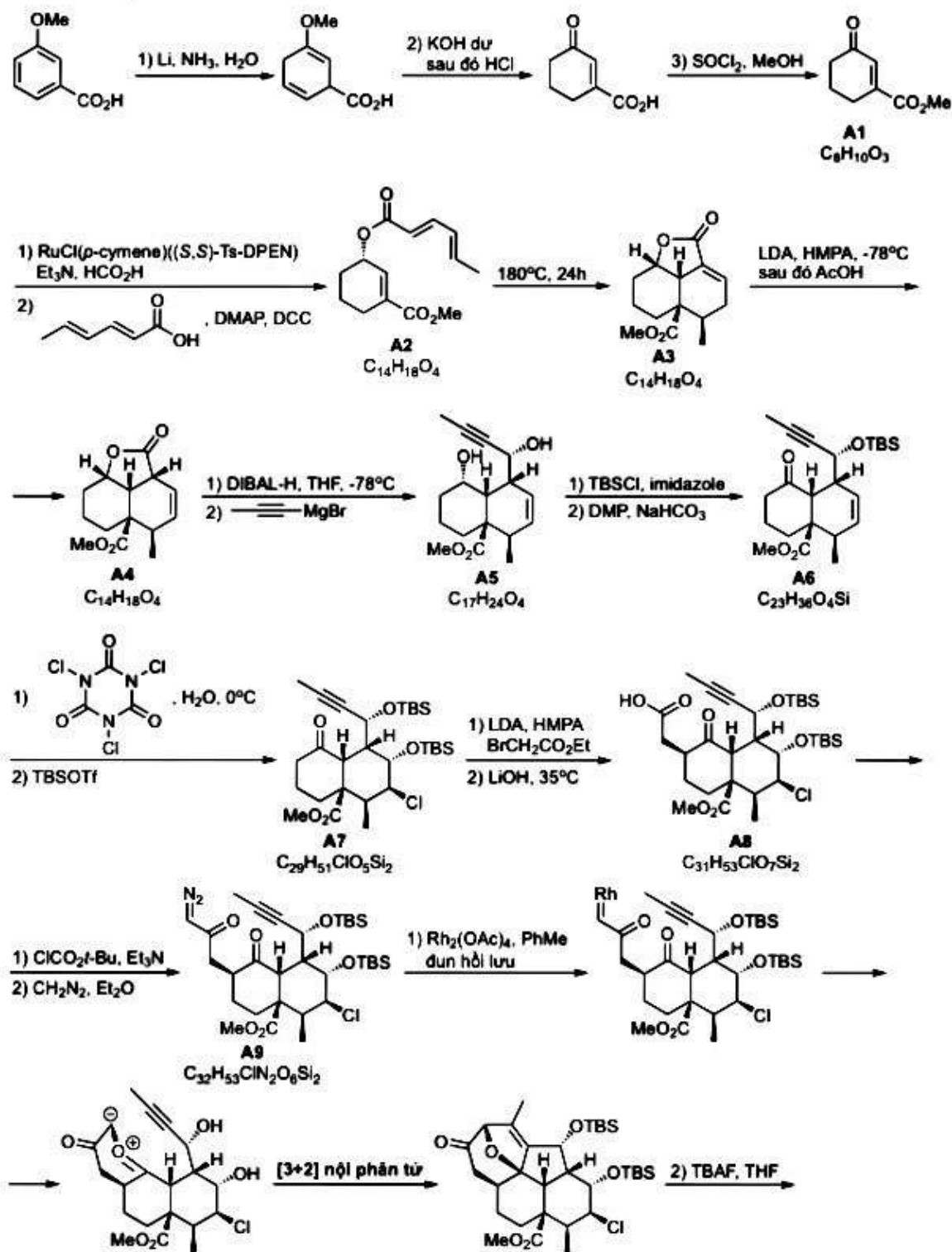


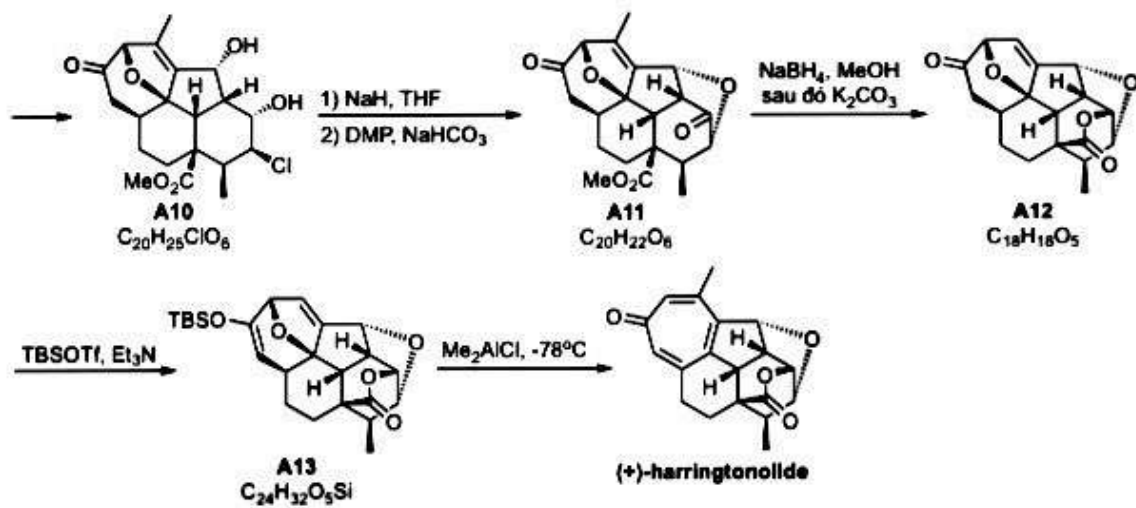
45. Salvileucalin B



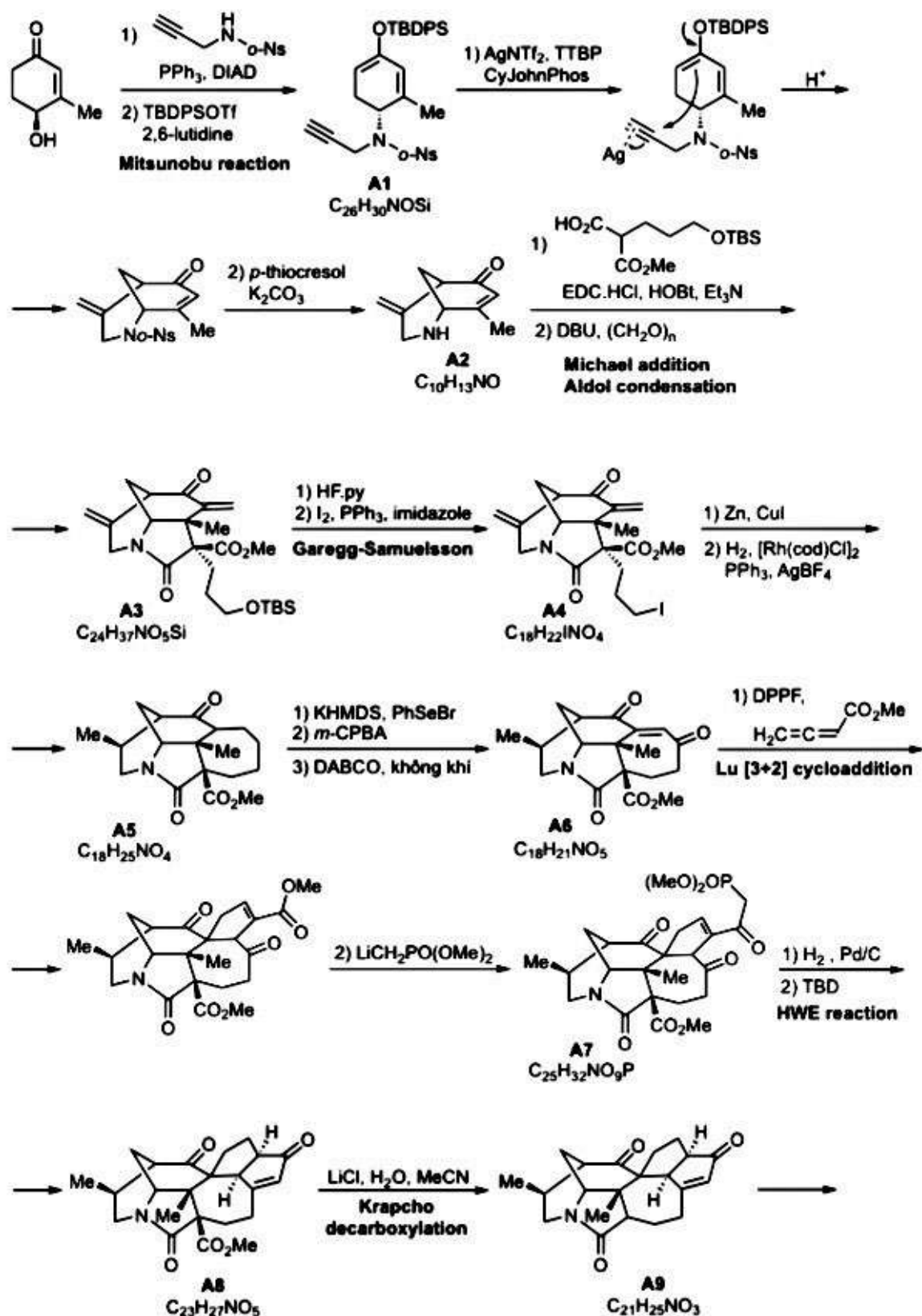


46. Harringtonolide



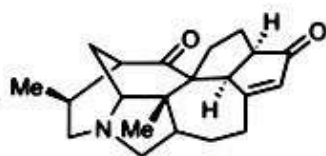


47. Longeracinphyllin A



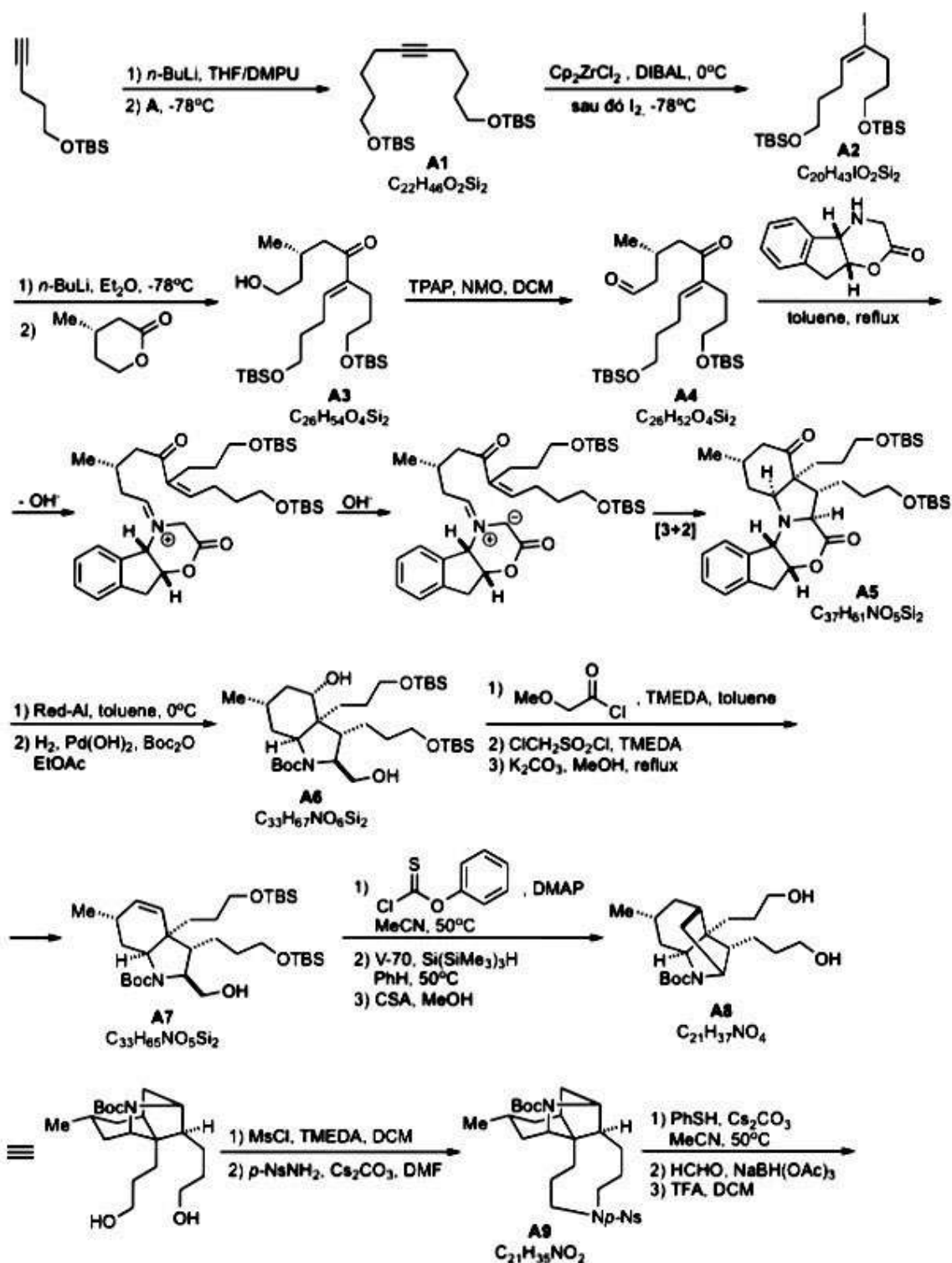
1) Tác nhân Lawesson
sau đó silica gel
không khí

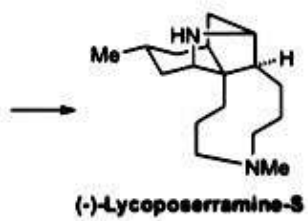
2) Raney Ni



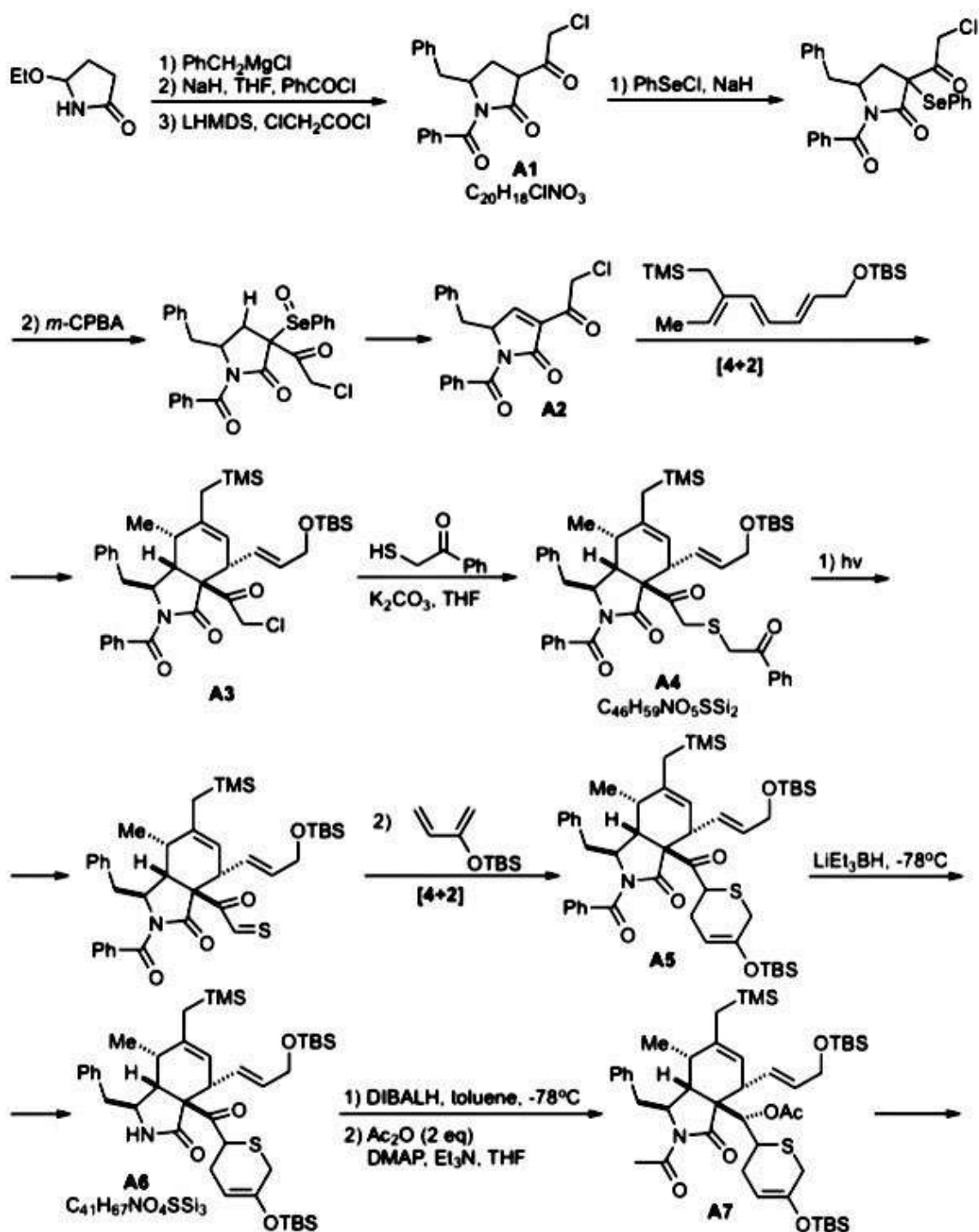
Longeraciphyllin A

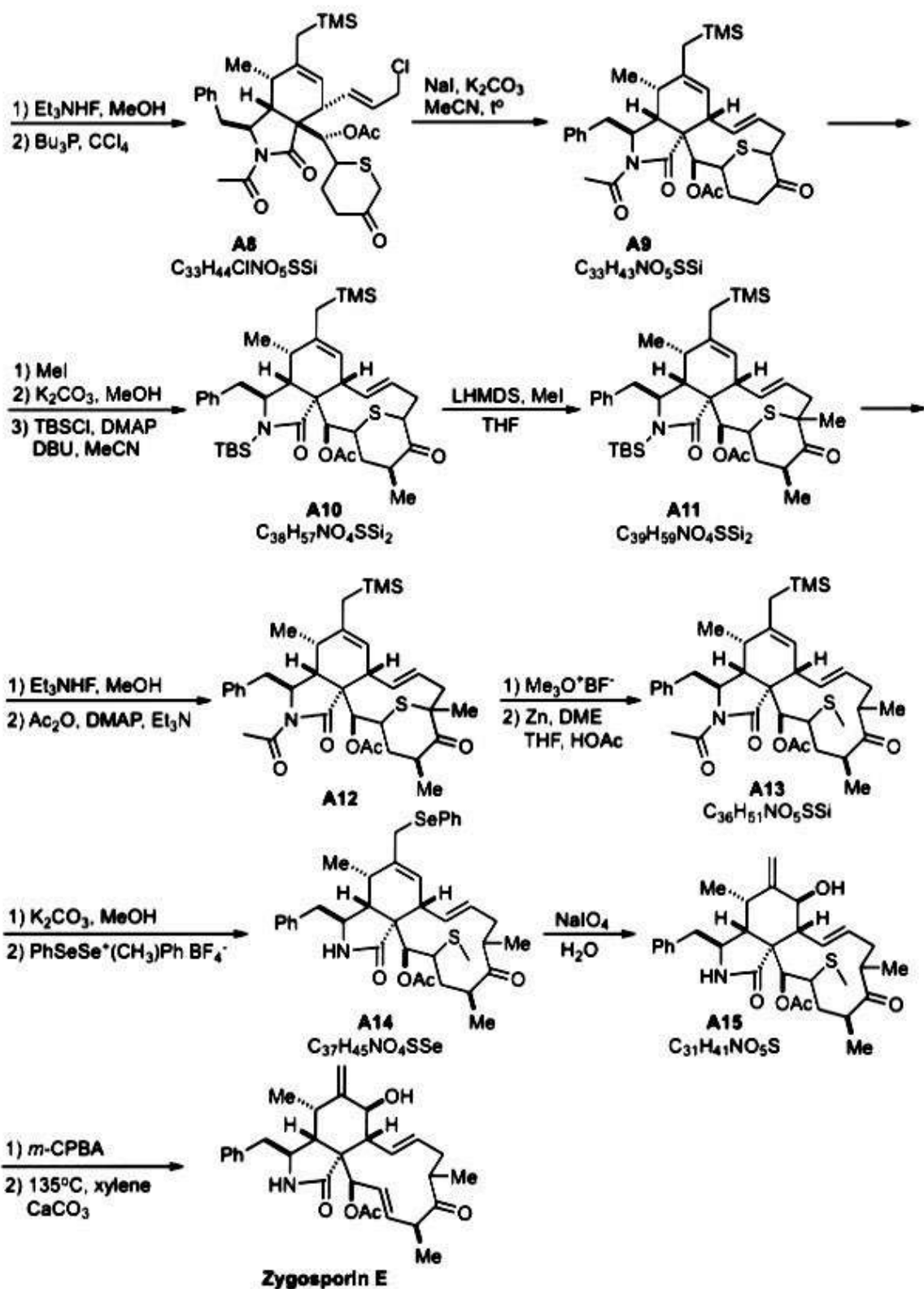
48. Lycoposerramine-S





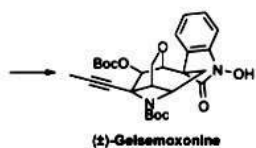
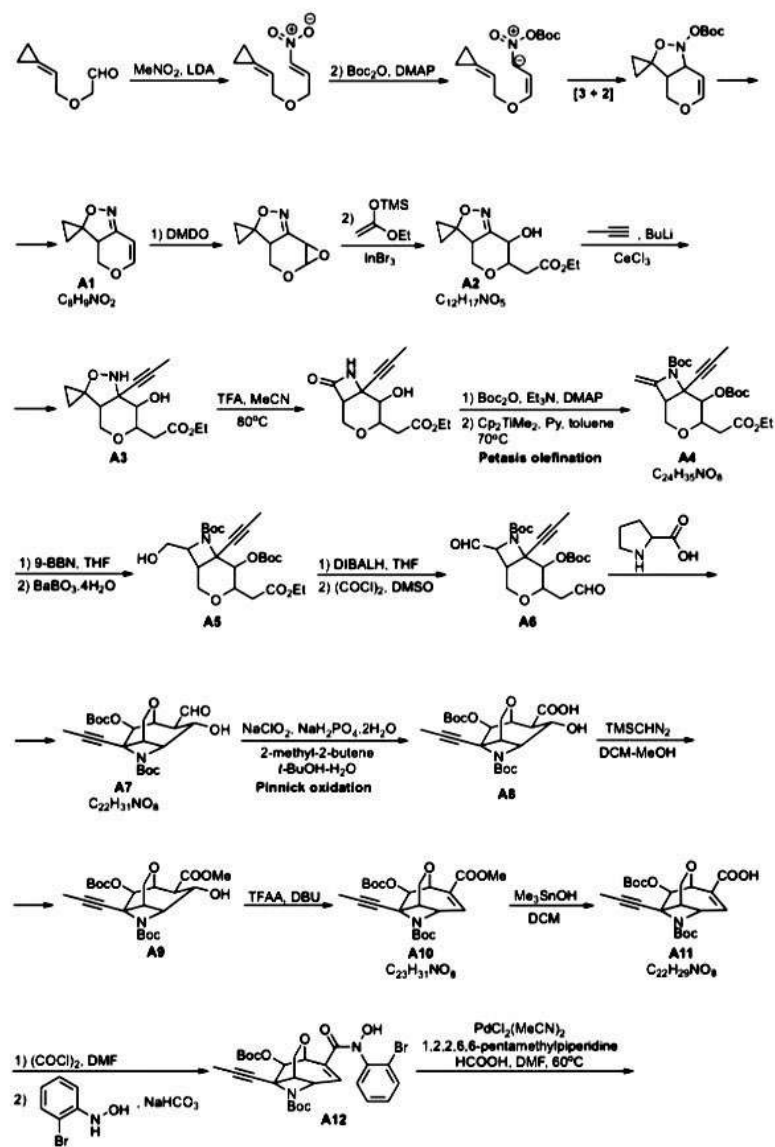
Đáp án

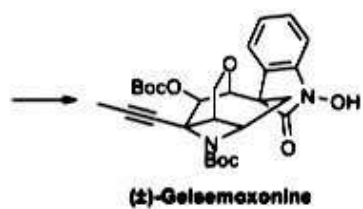




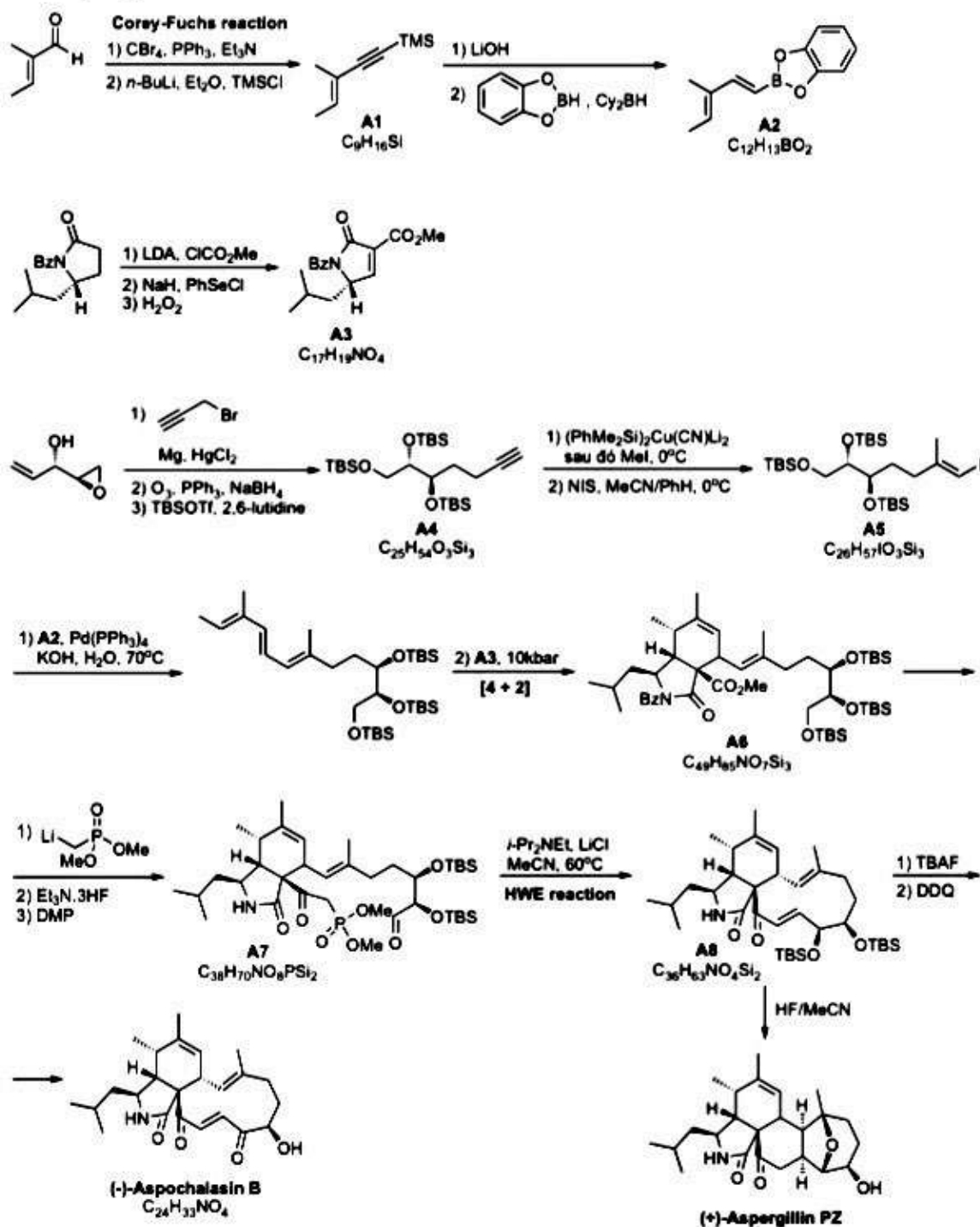
50. Gelsemoxonine

Đáp án

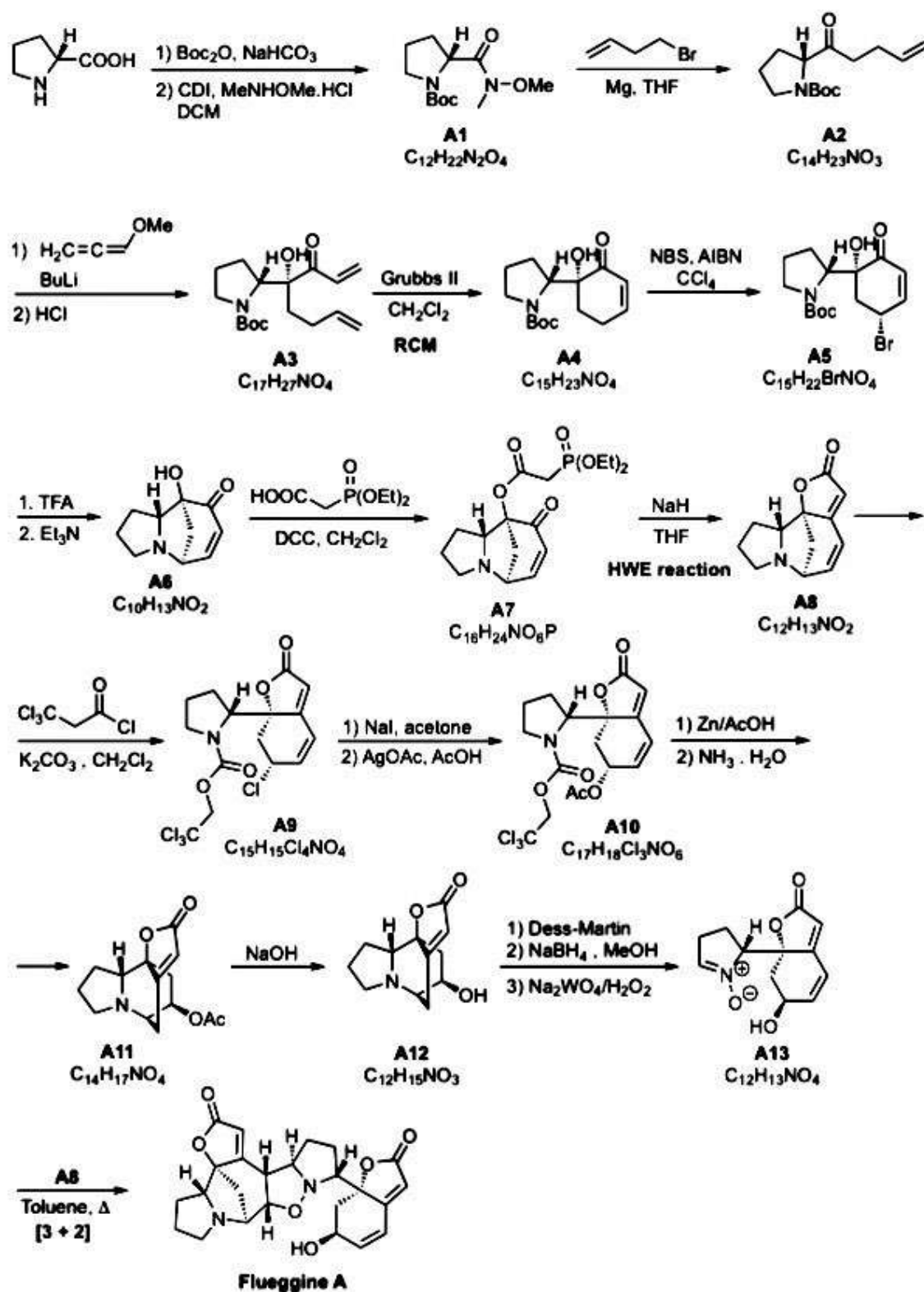


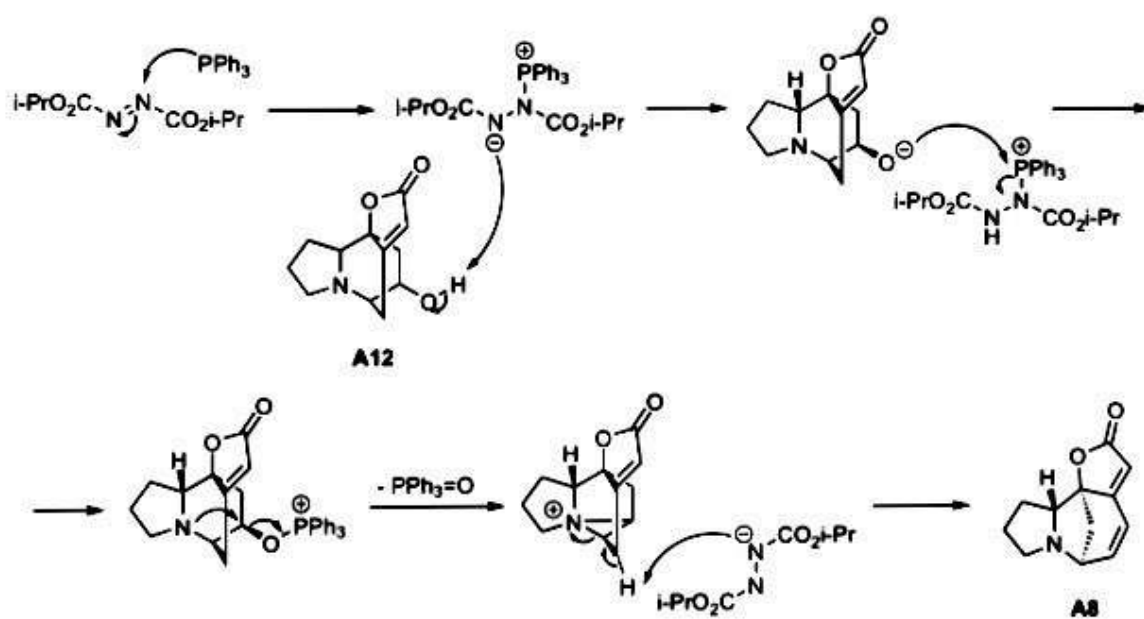


51. Aspergillin PZ

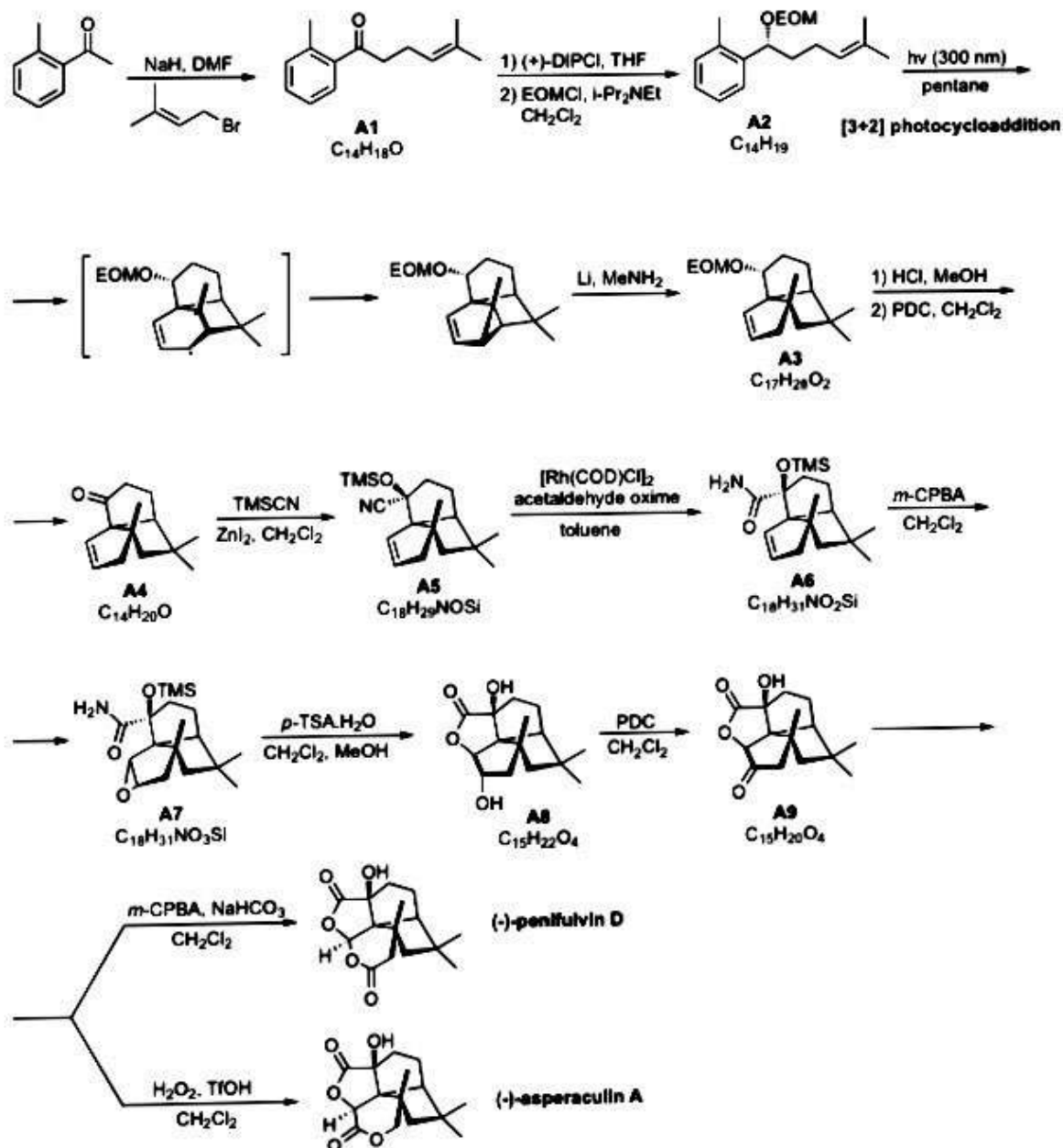


52. Flueggine A

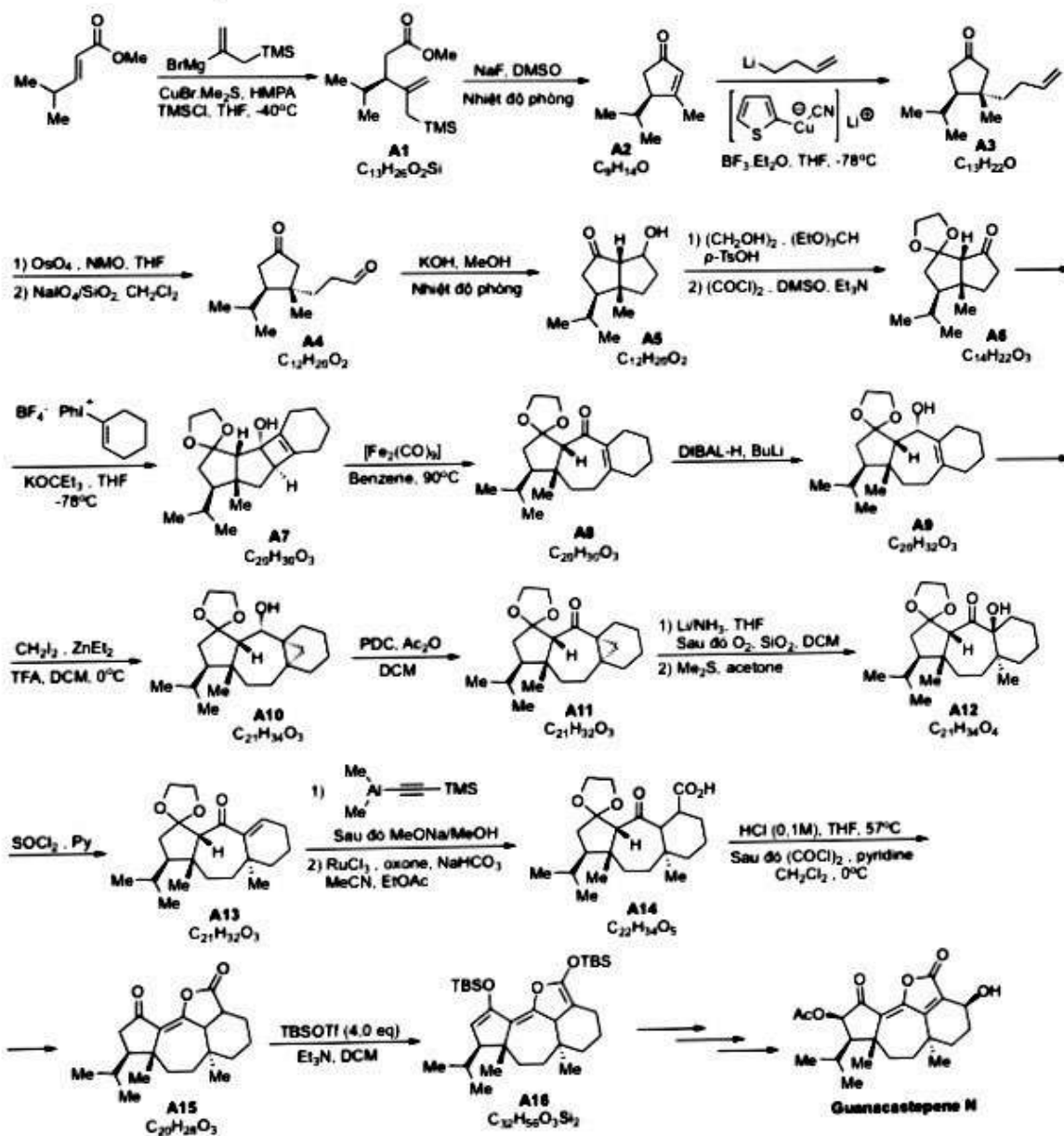




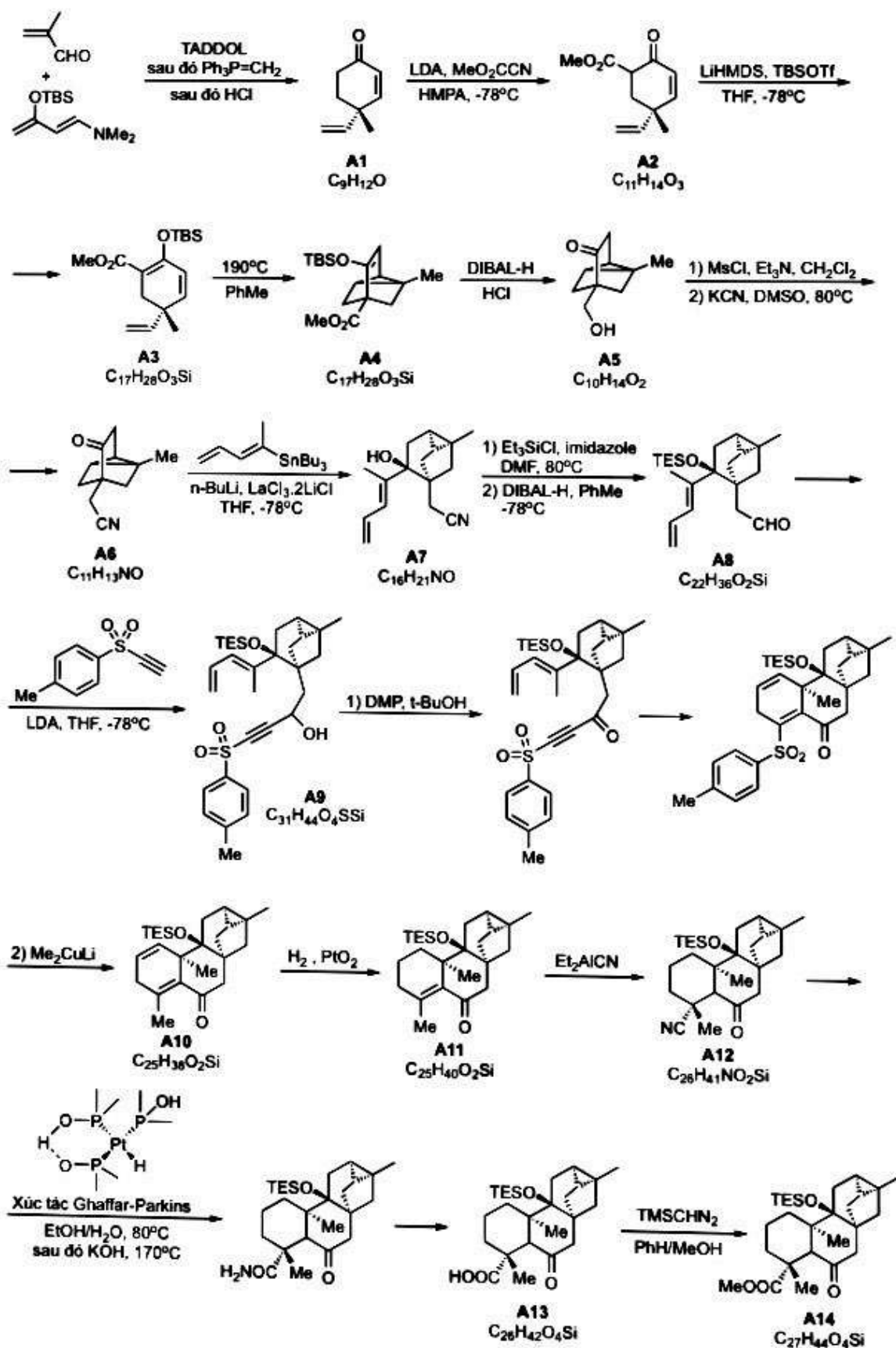
53. Asperaculin A & Penifulvin D

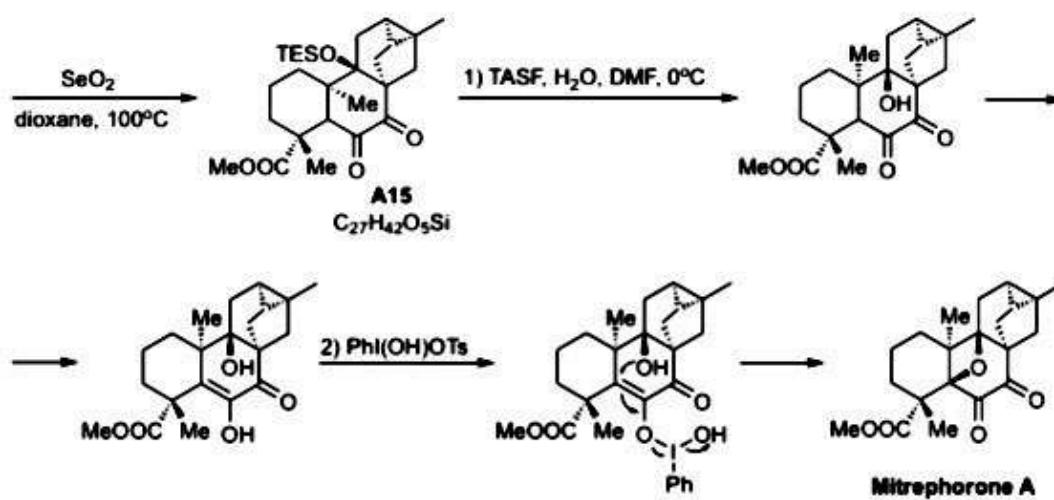


54. Guanacastepene N

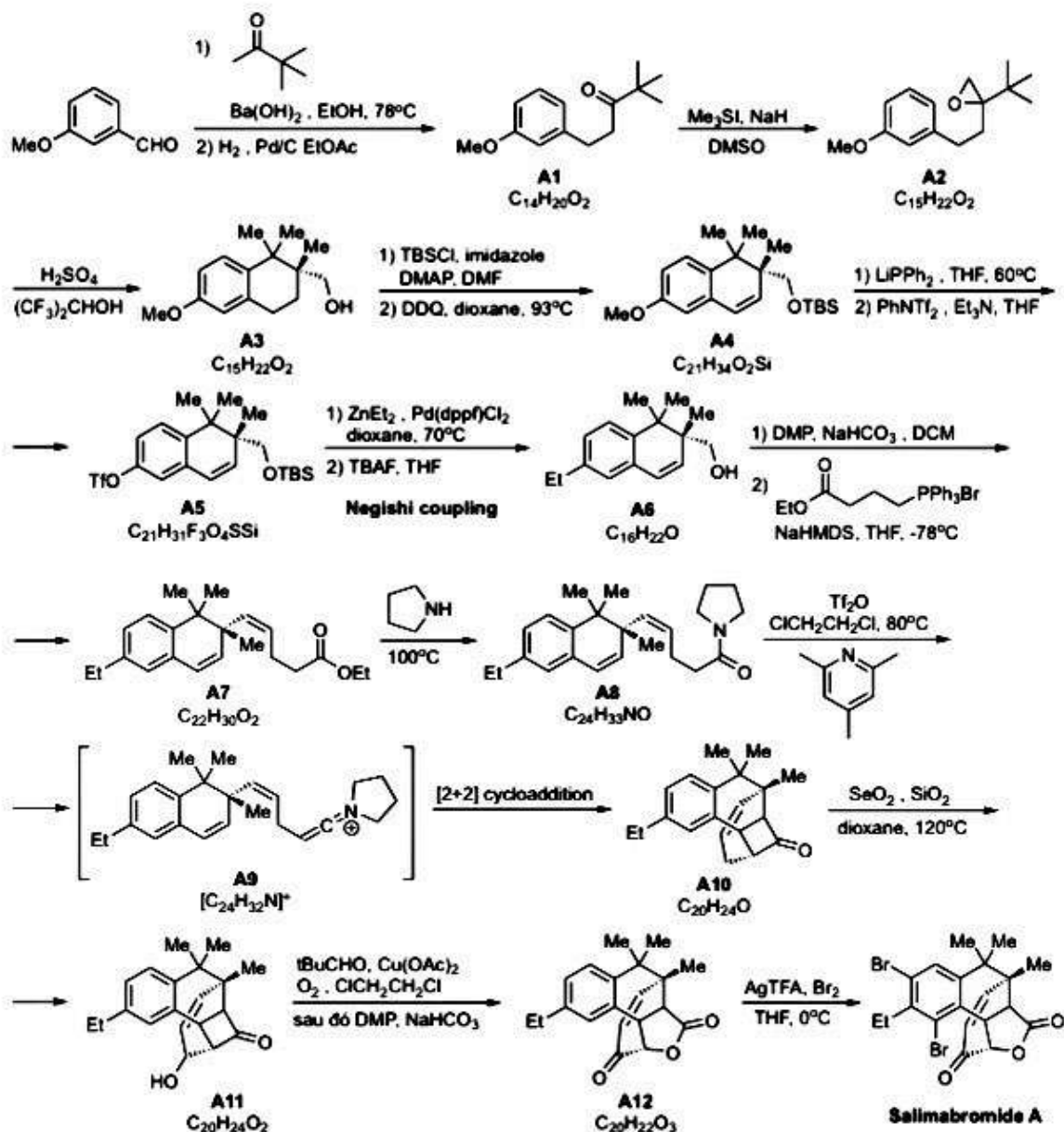


55. Mitrephorone A

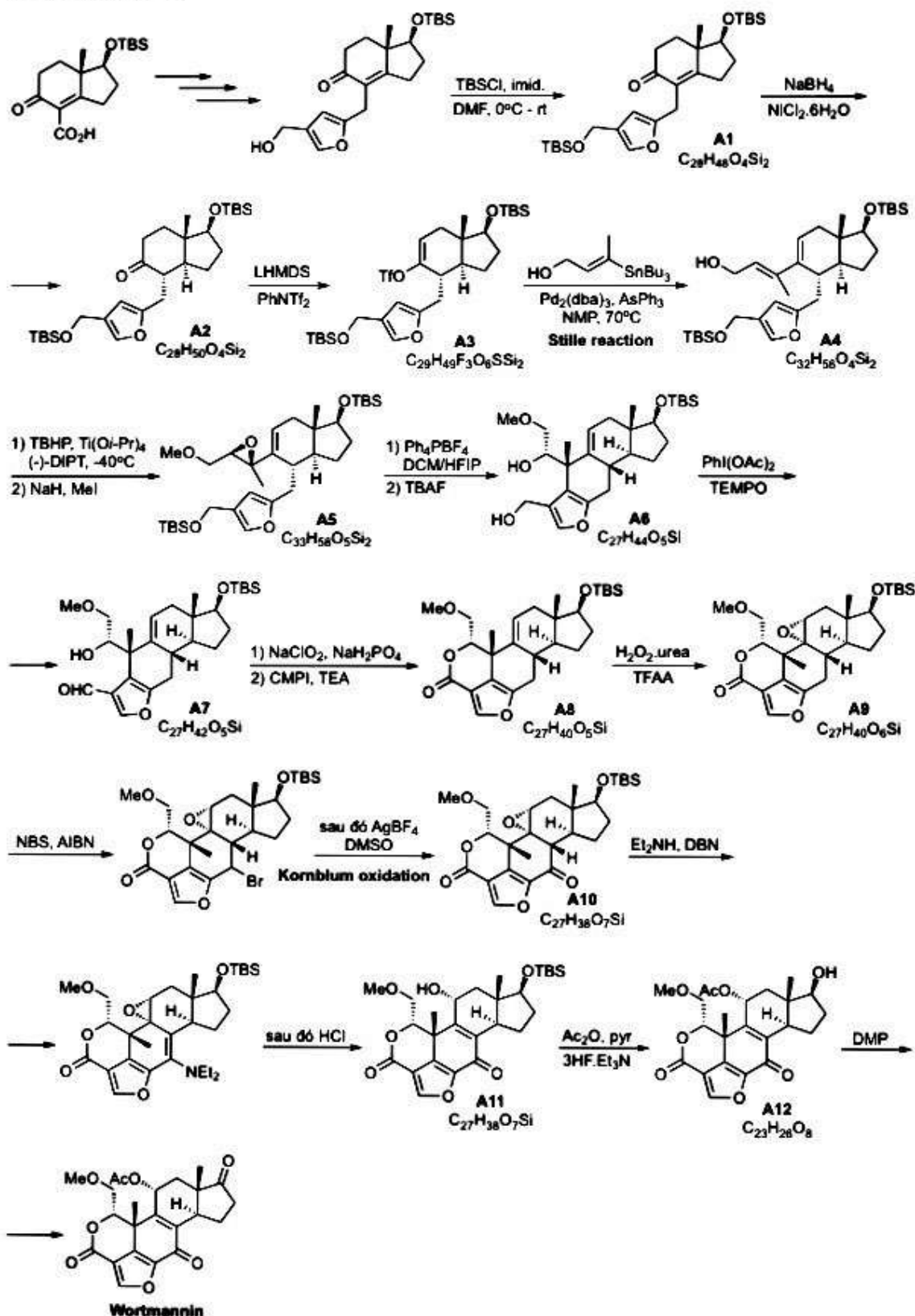




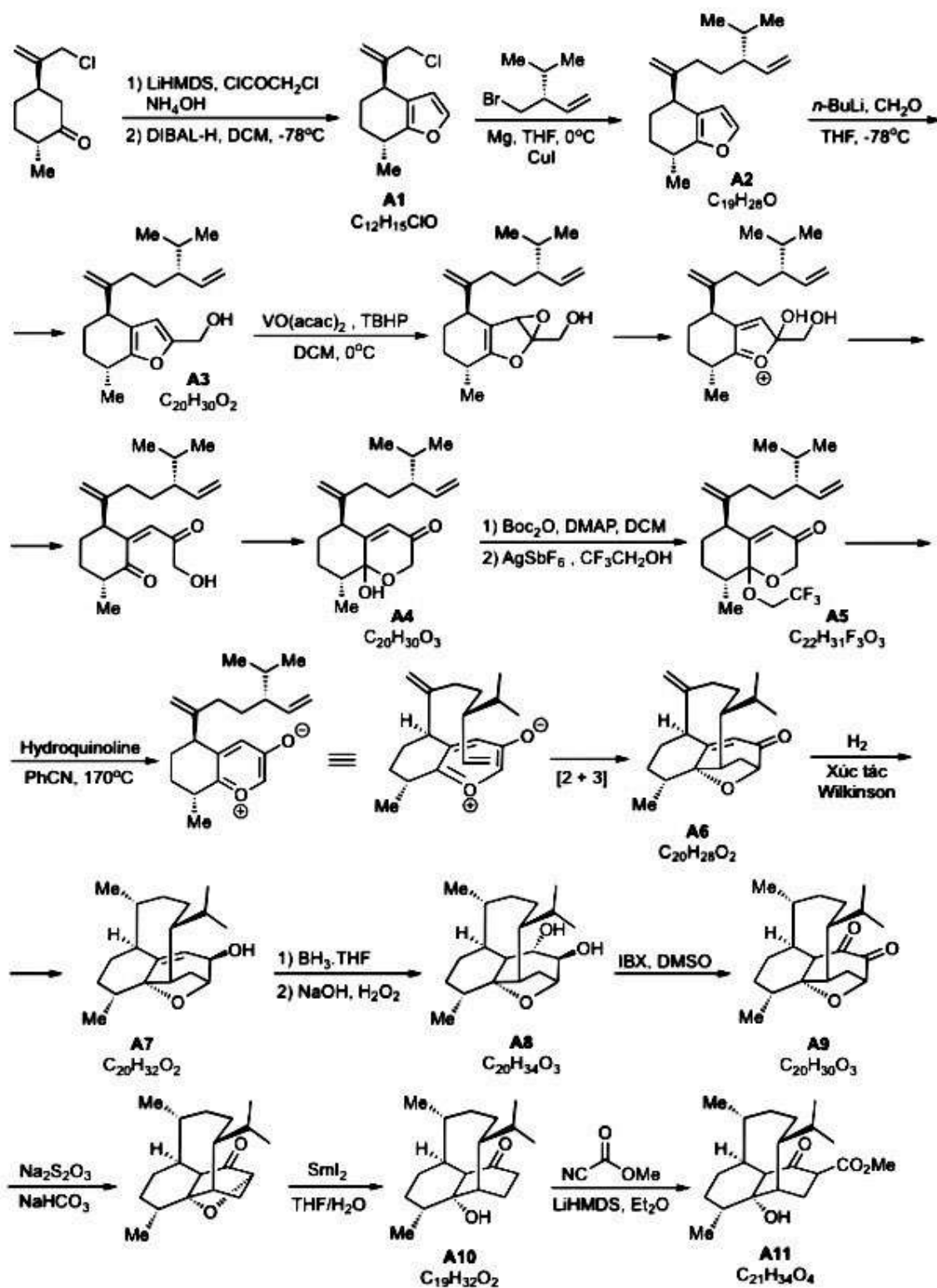
56. Salimabromide A

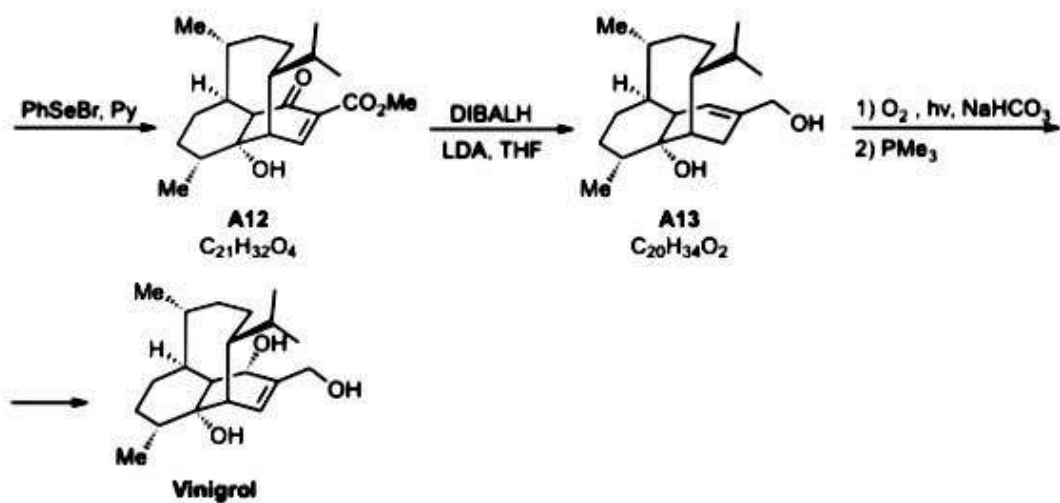


57. Wortmannin



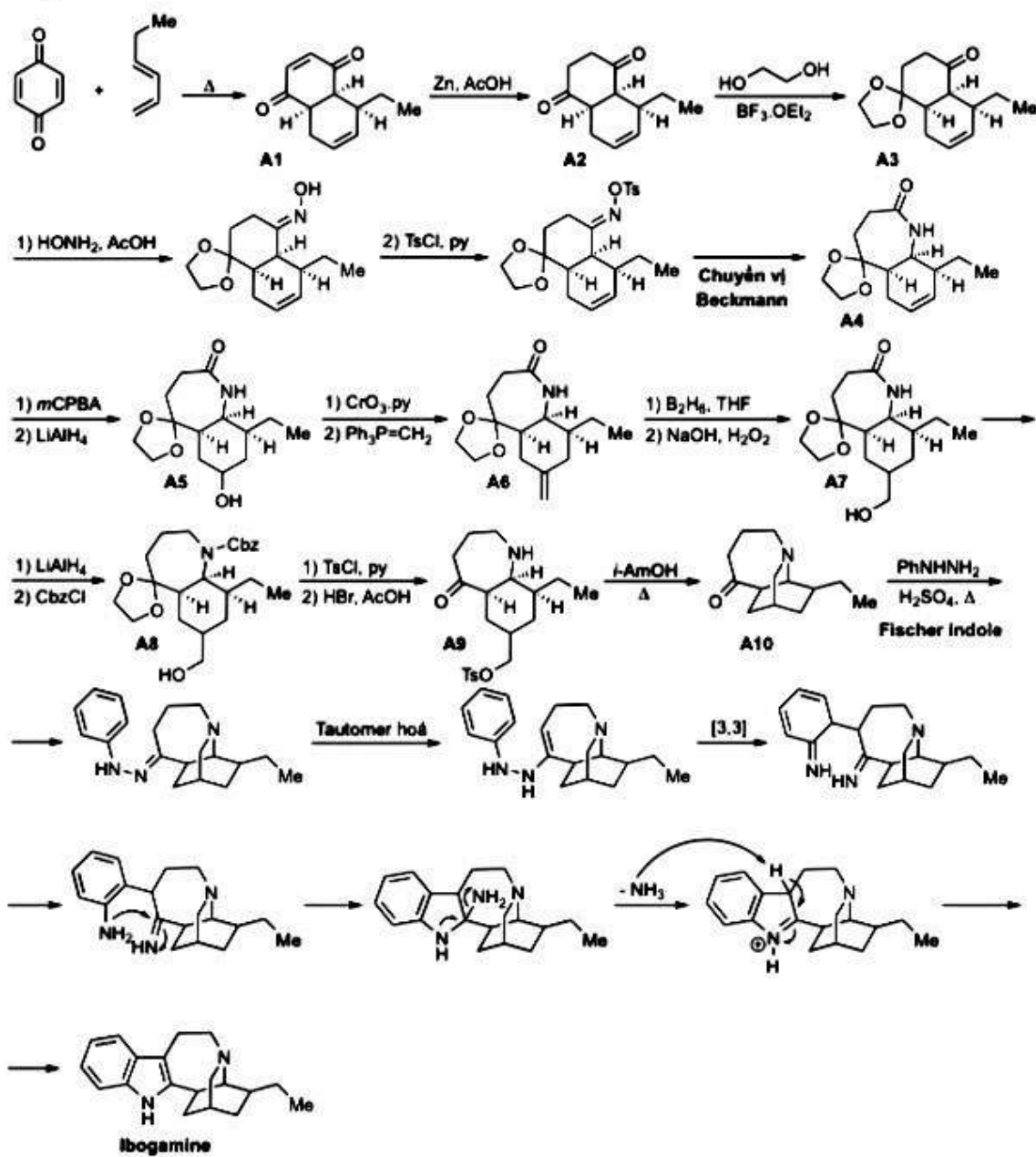
58. Vinigrol





43. Ibogamine

Đáp án



1) LDA, PhSSPh
 2) *m*-CPBA, CH₂Cl₂
 3) CaCO₃, CCl₄, 65°C
A1
 C₇H₁₀O

I₂, pyridine
 CCl₄
A2
 C₇H₉IO

1) 9-BBN, THF, 0°C
 2) Pd(dppf)Cl₂, NaOH, THF
A3
 C₁₆H₃₀O₂Si

NaBH₄, CaCl₂
 MeOH, 0°C
A4
 C₁₆H₃₂O₂Si

MeC(OEt)₃
o-nitrophenol
 xylene
A5
 C₂₀H₃₈O₃Si

1) BH₃, THF
 2) H₂O₂, NaHCO₃
A6
 C₂₀H₄₀O₄Si

1) TBAF, THF
 2) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂
A7
 C₁₄H₂₂O₄

NH₂OMe-HCl
 AcOH
 Toluene
A8
 C₁₄H₁₉NO₂

LiAlH₄
 THF
A9

(COCl)₂, DMSO
 Et₃N, CH₂Cl₂
A10

AllylMgBr, (+)-Ipc₂BCl
 Et₂O, THF, -100°C
A11
 C₁₅H₂₁NO

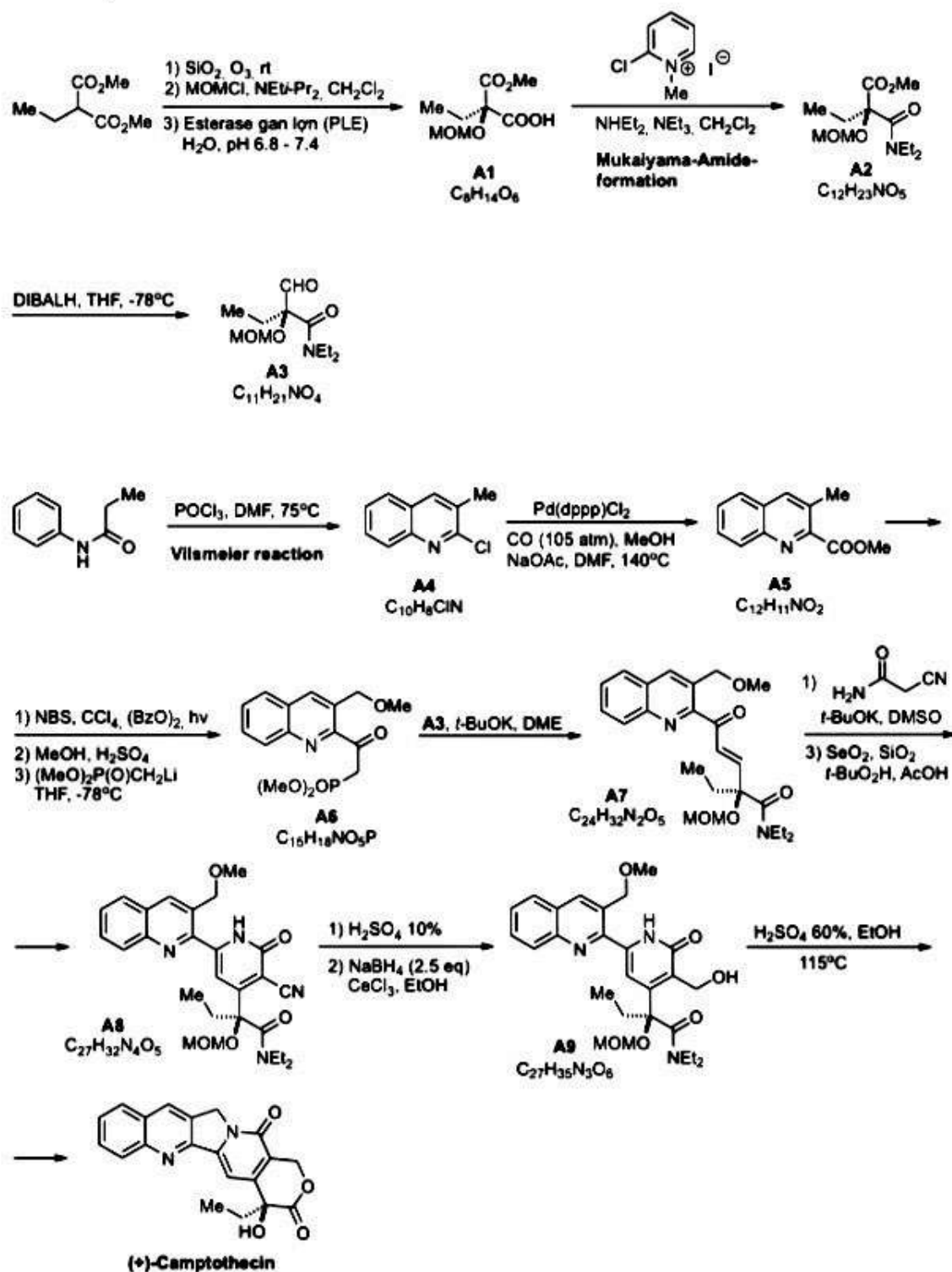
1) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C
 2) NaN₃, DMF, 80°C
A12
 C₁₅H₂₀N₄

1) Ph₃P, H₂O, THF
 2) CH₂CHCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂
A13
 C₁₈H₂₄N₂O

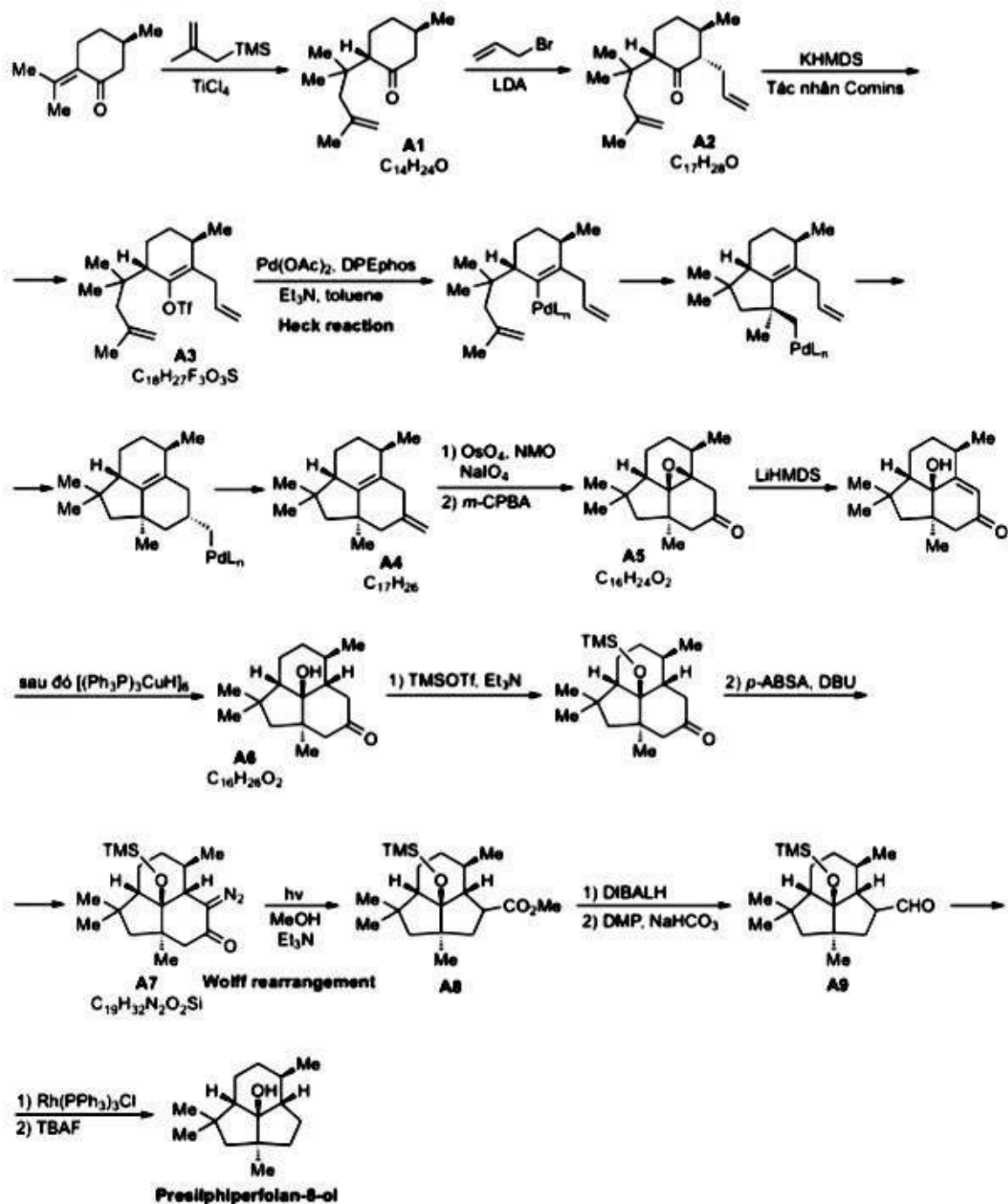
1st Grubbs
 CH₂Cl₂
A14

1) H₂, Pd/C, AcOEt
 2) BH₃, THF
Lycoposerramine V

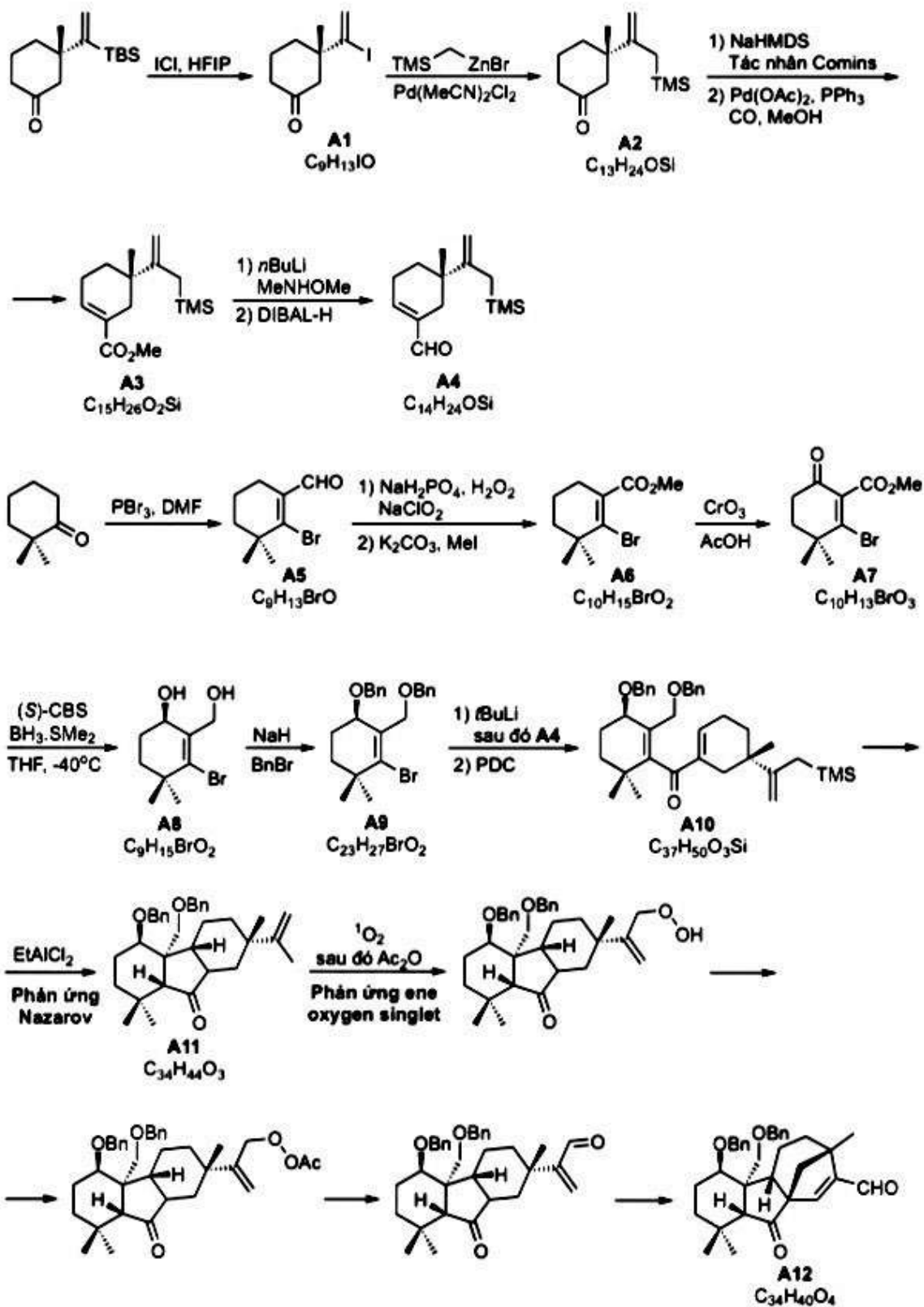
60. Camptothecin

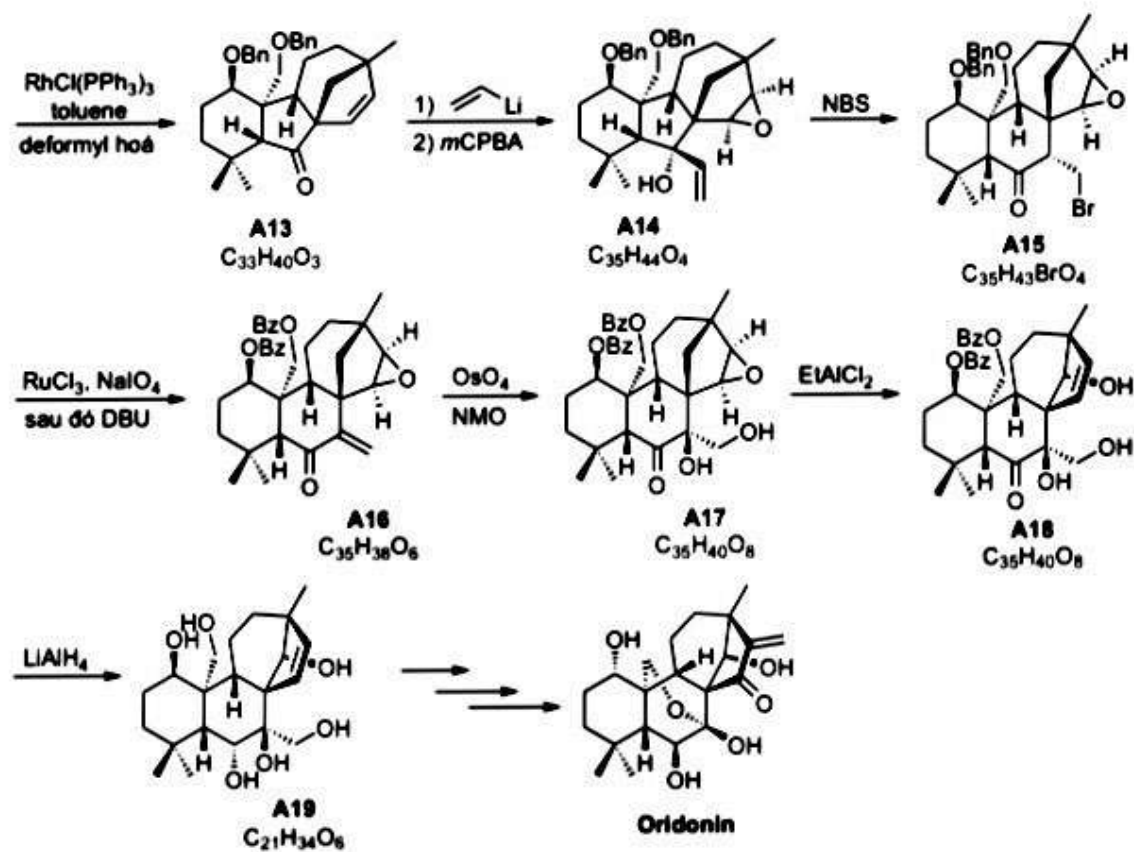


61. Presilphiperfolan-8-ol



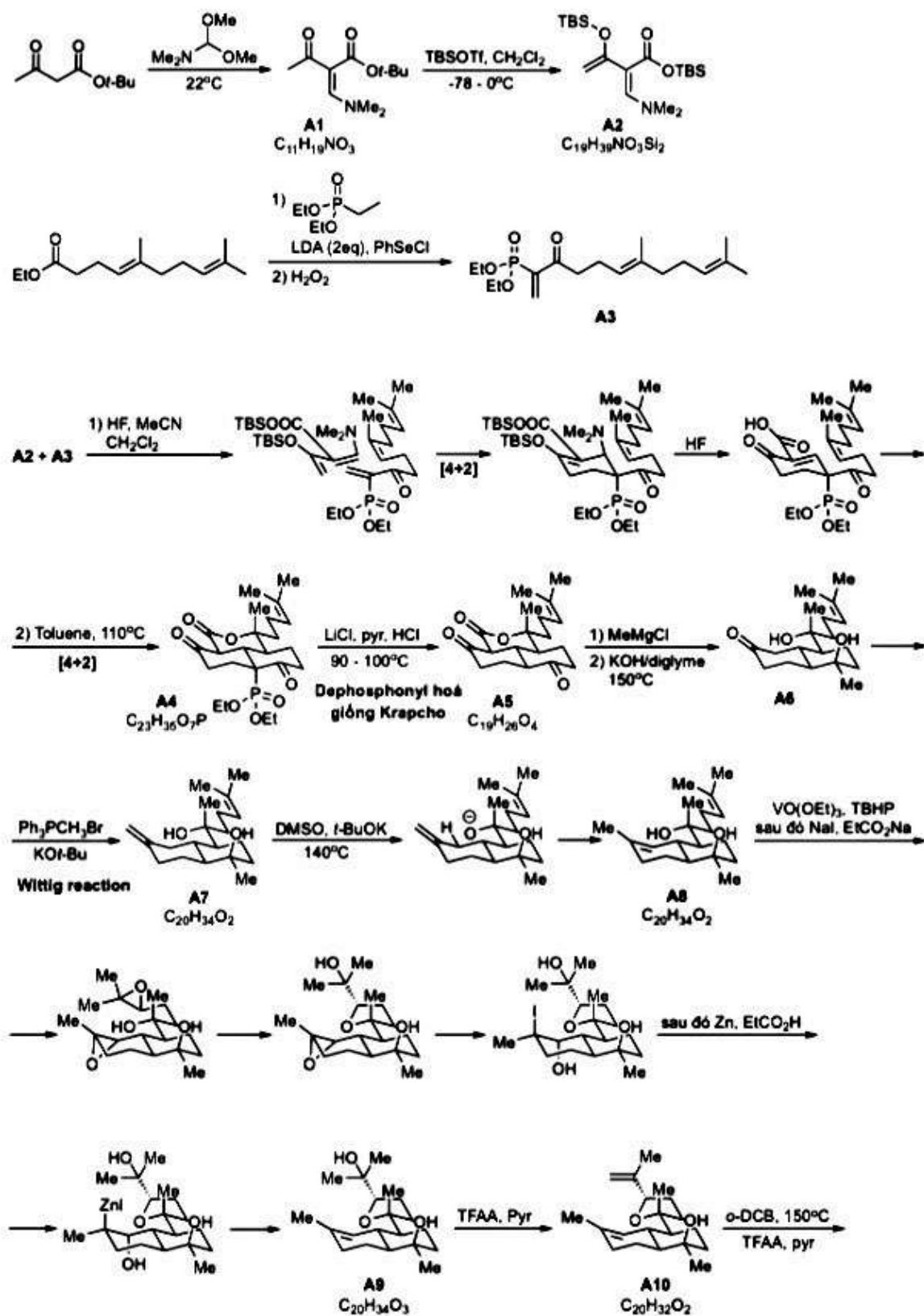
62. Oridonin

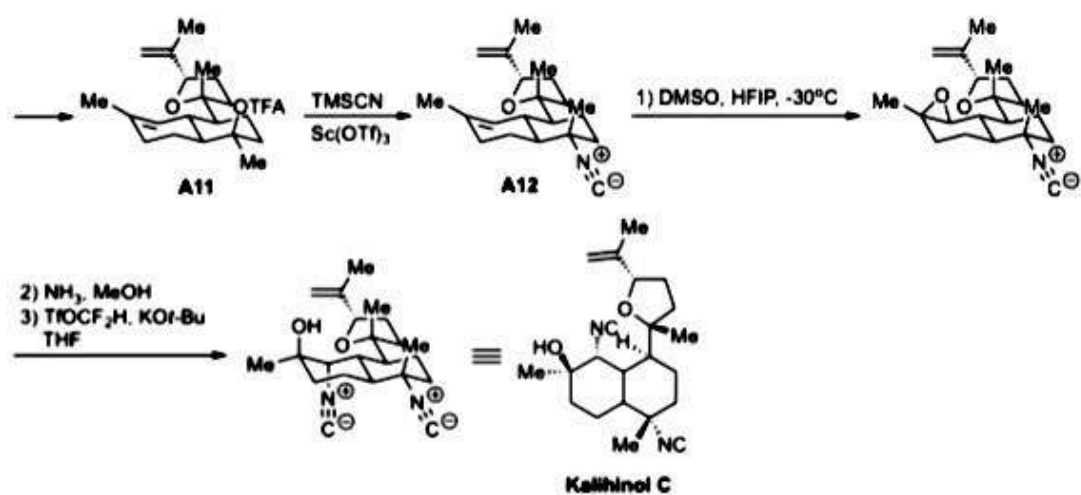




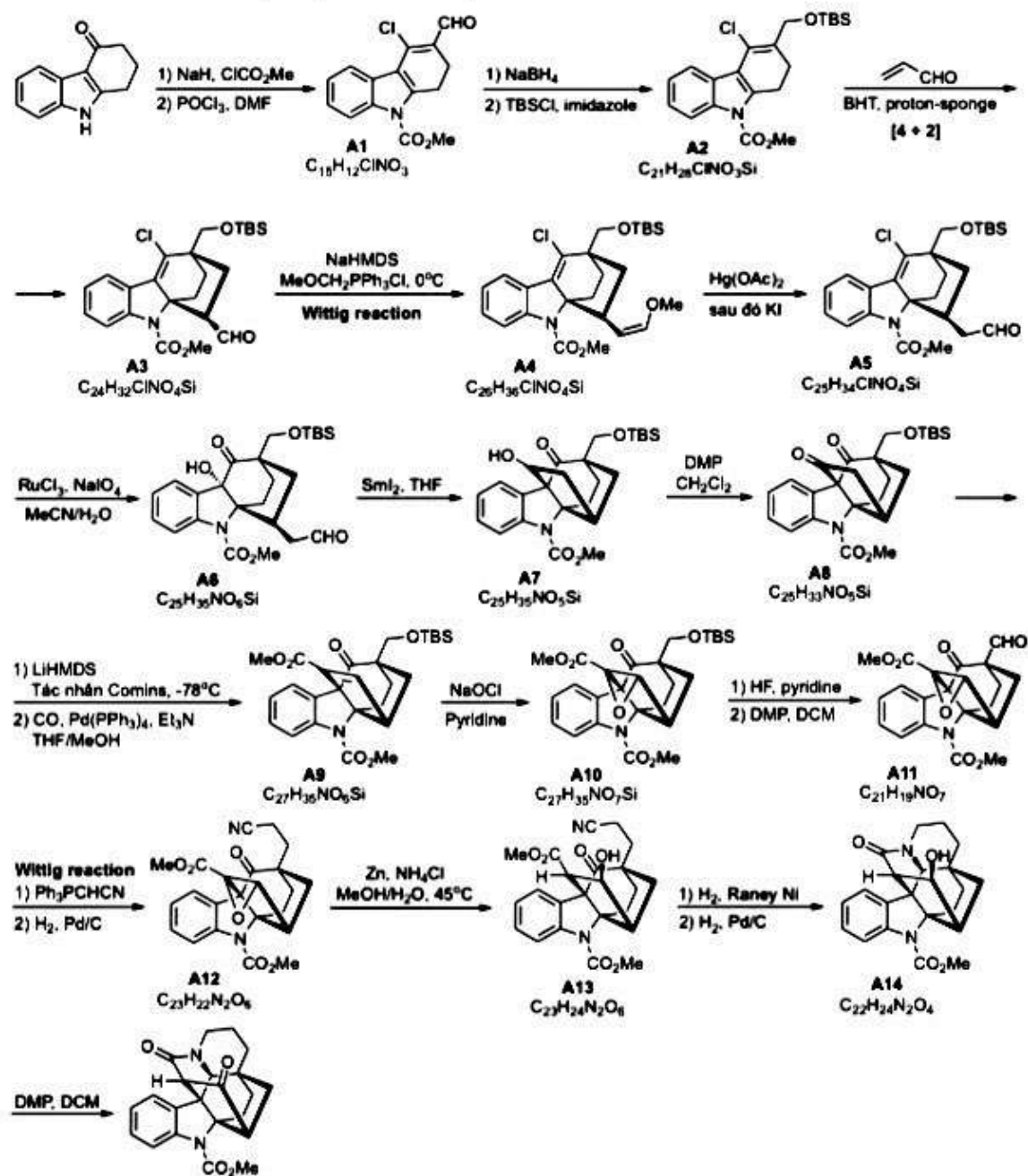
63. Kallihinol C

Đáp án

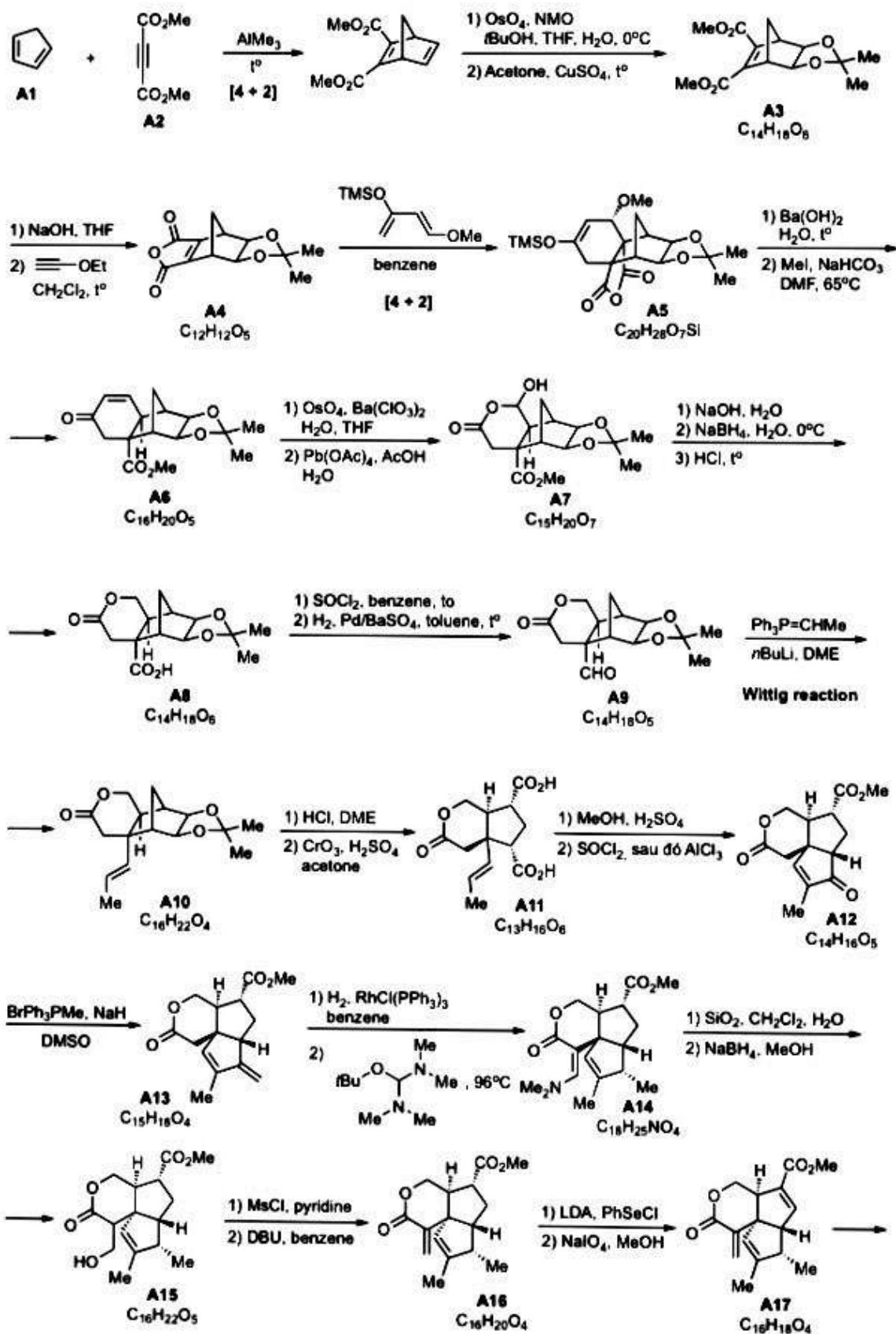


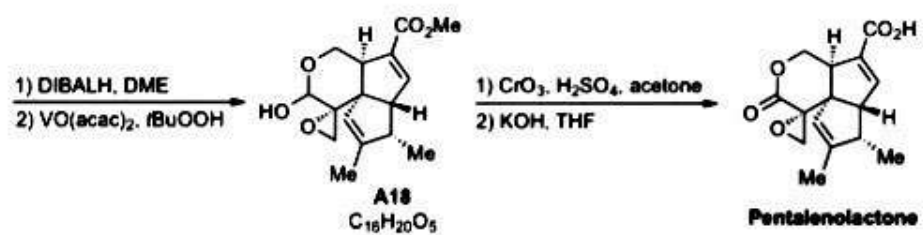


64. N-Carbomethoxy-10,22-dioxokopsane

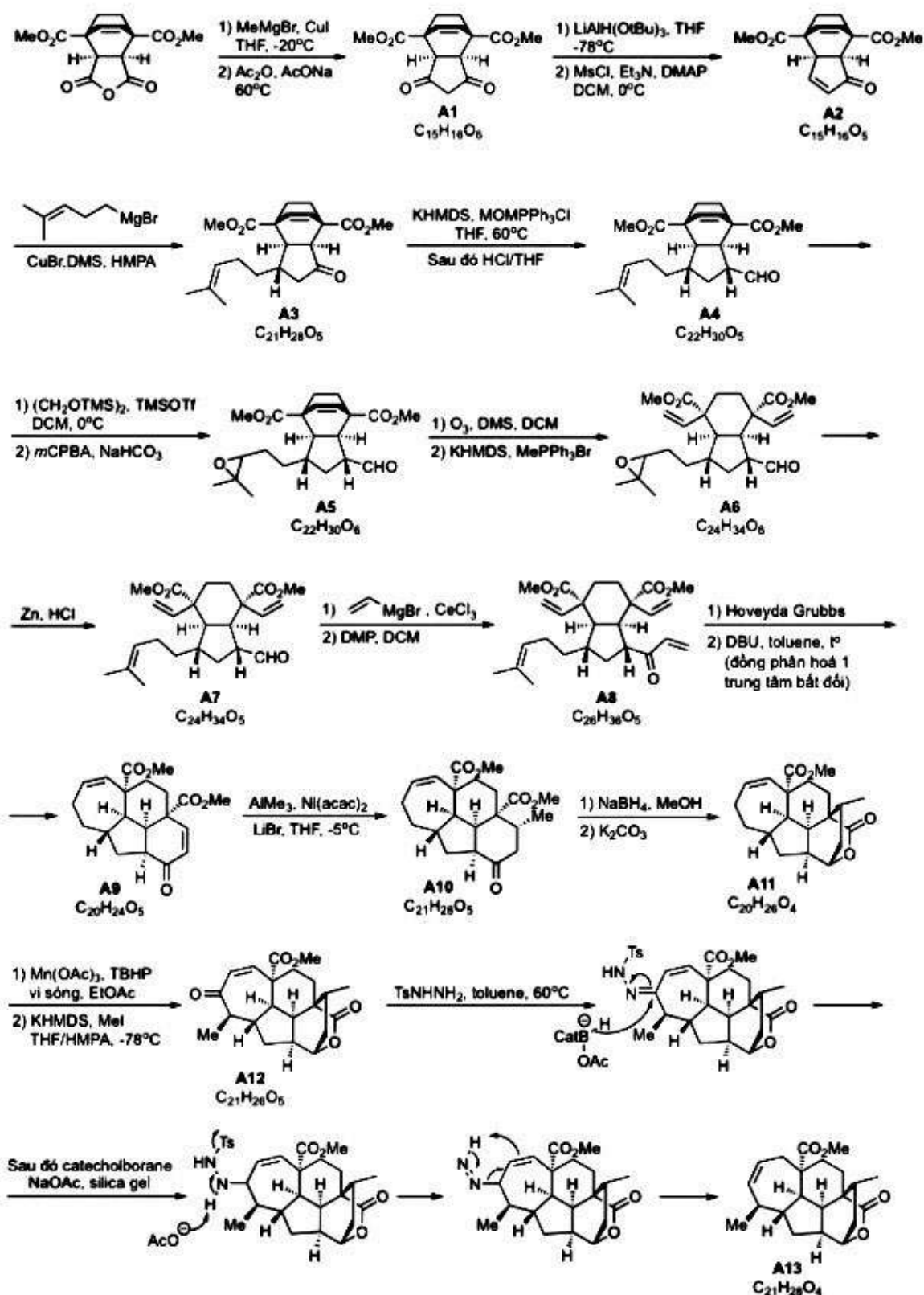


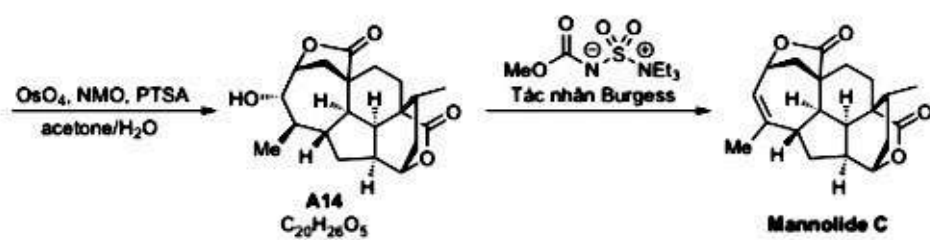
65. Pentalenolactone



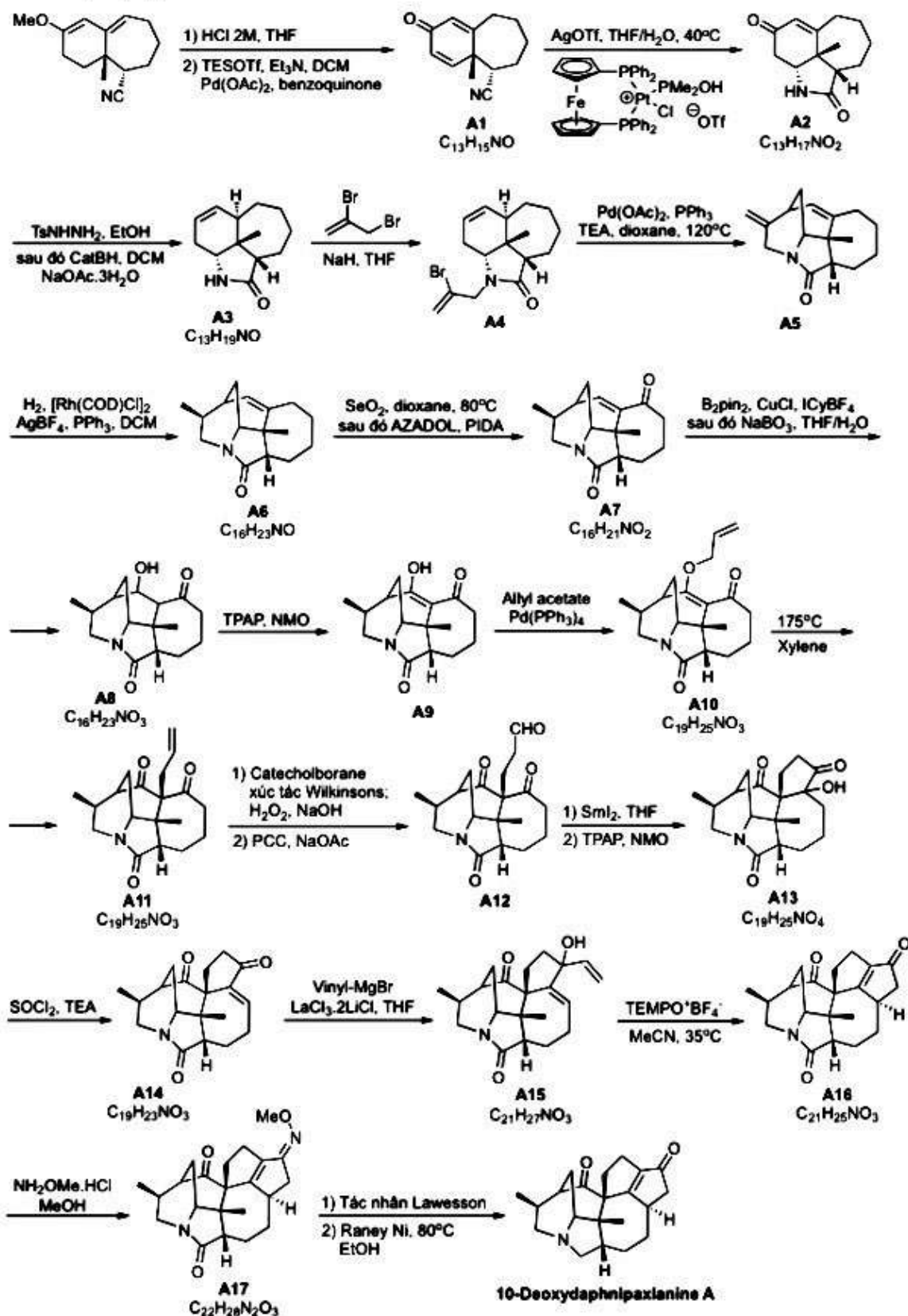


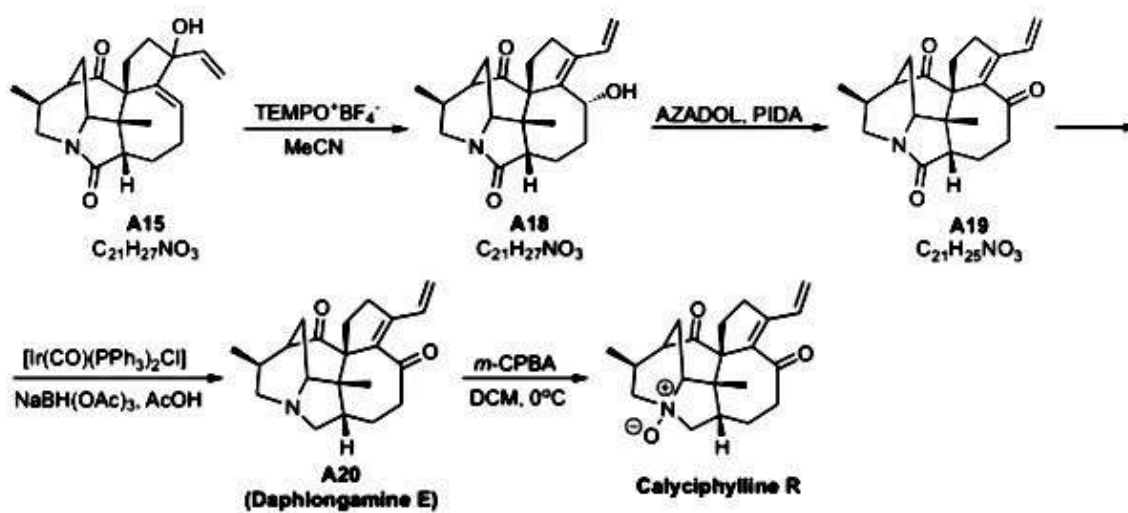
66. Mannolide C



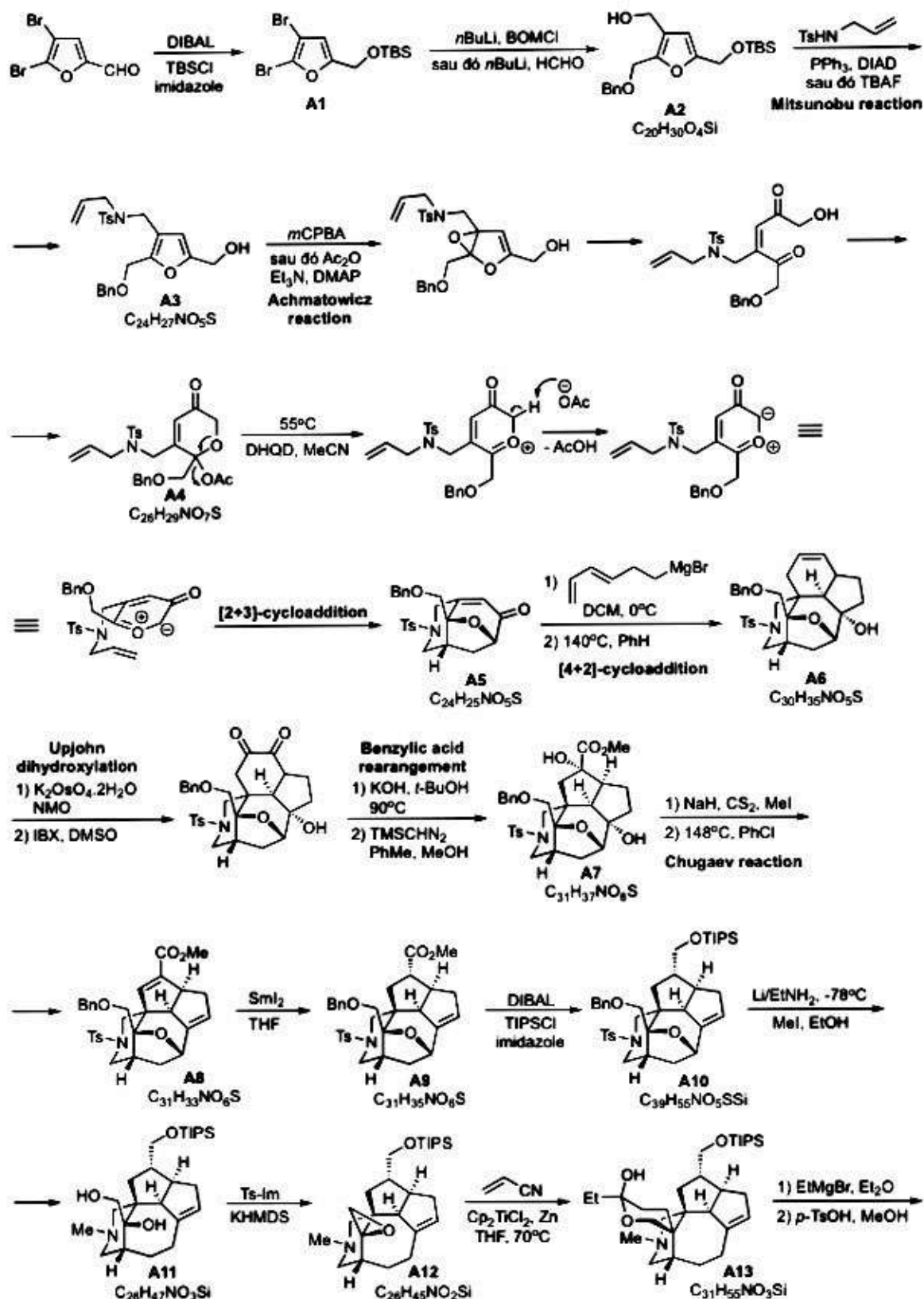


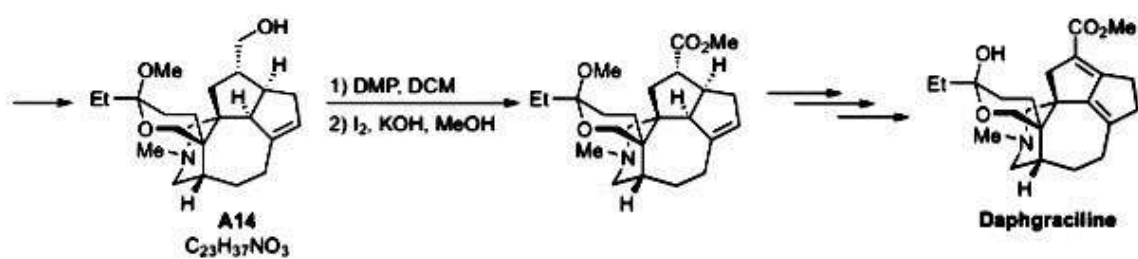
67. Calyciphylline R



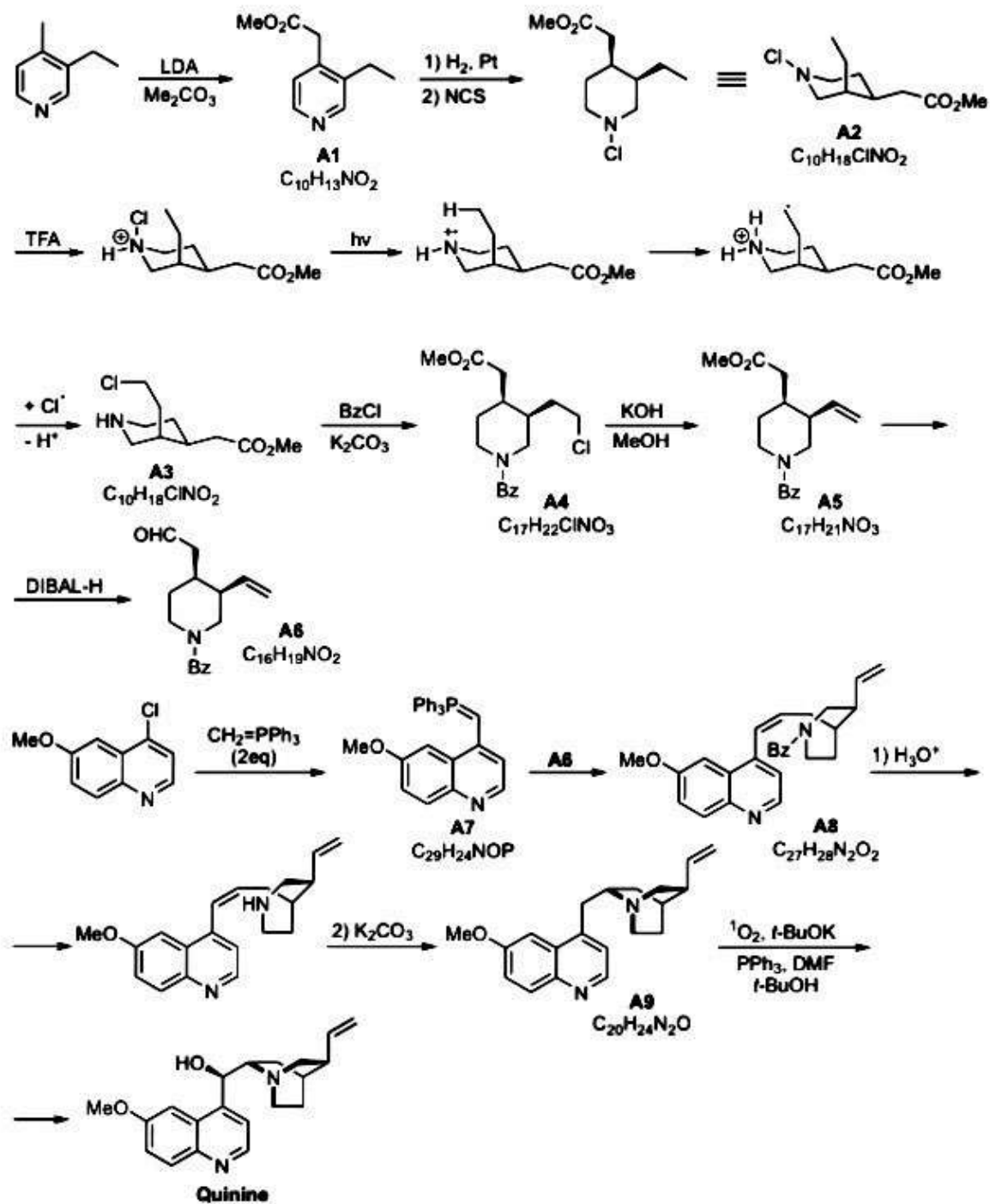


68. Daphgraciline

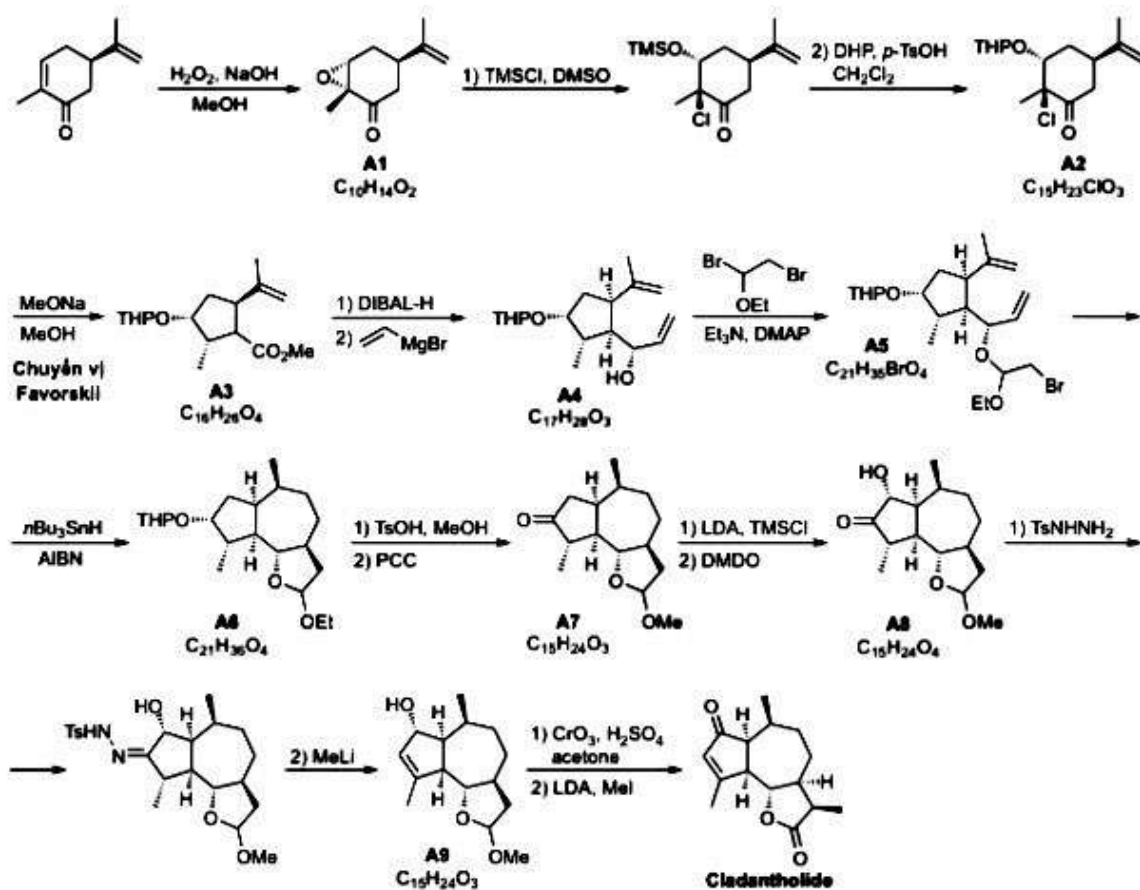




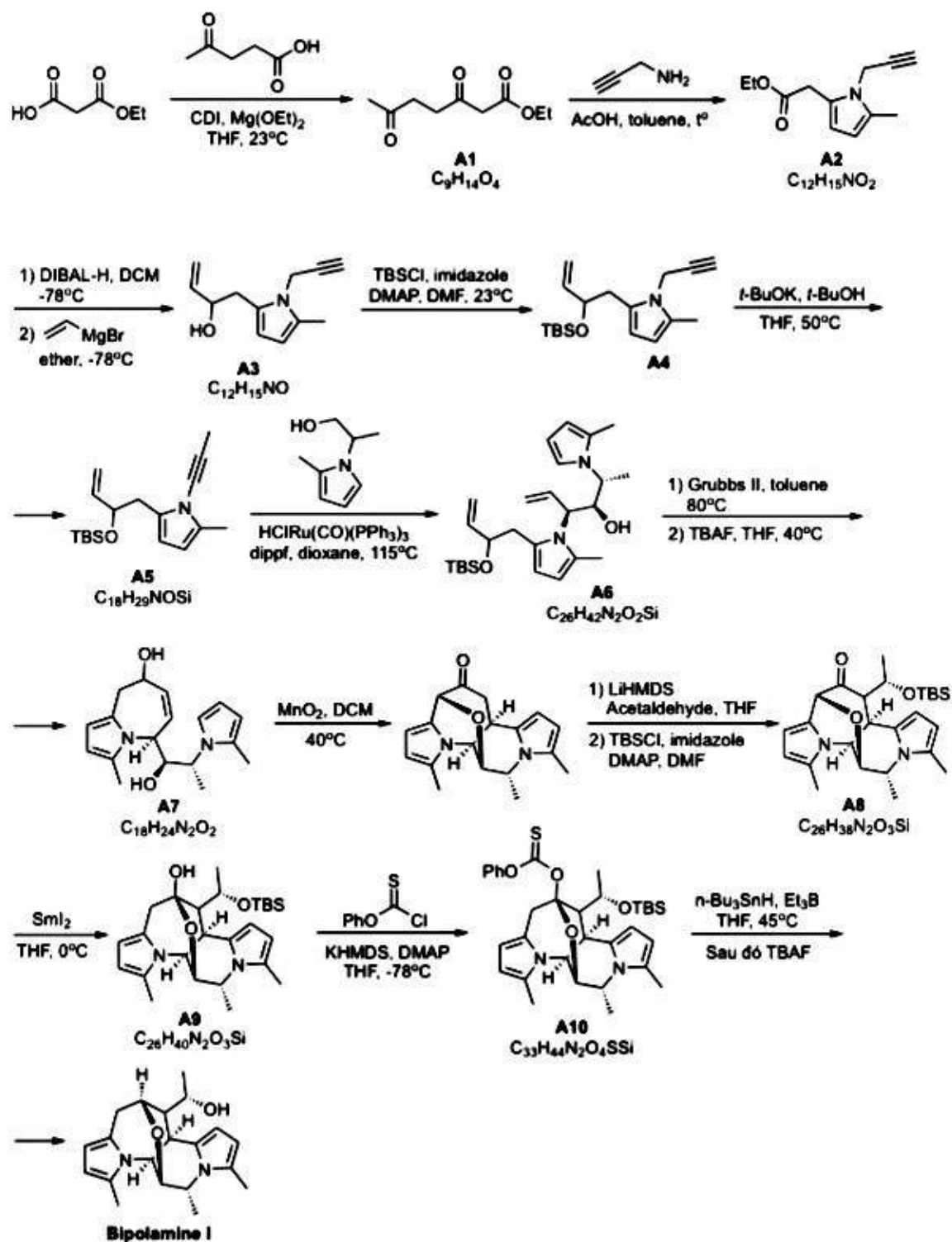
69. Quinine



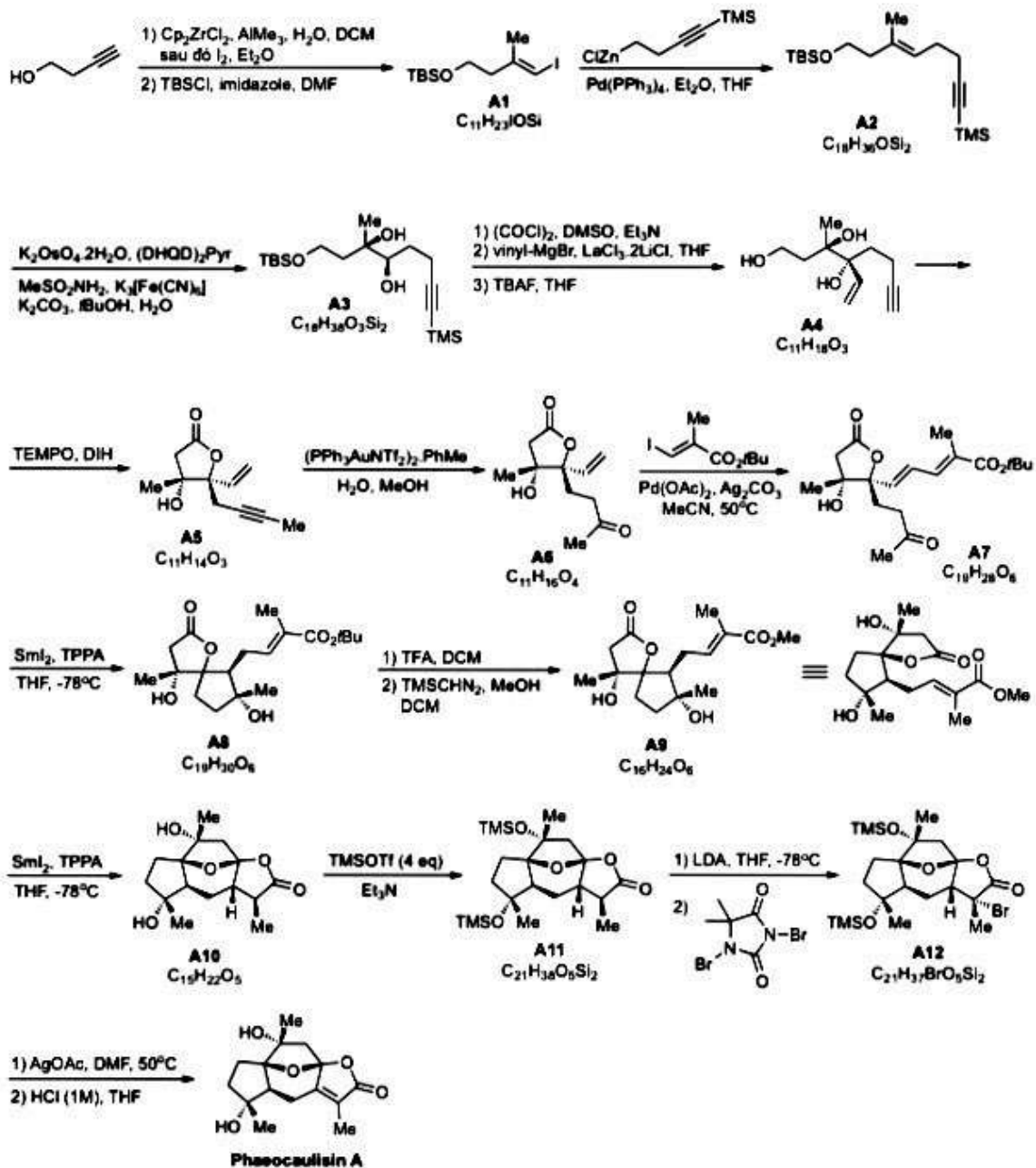
70. Cladantholide



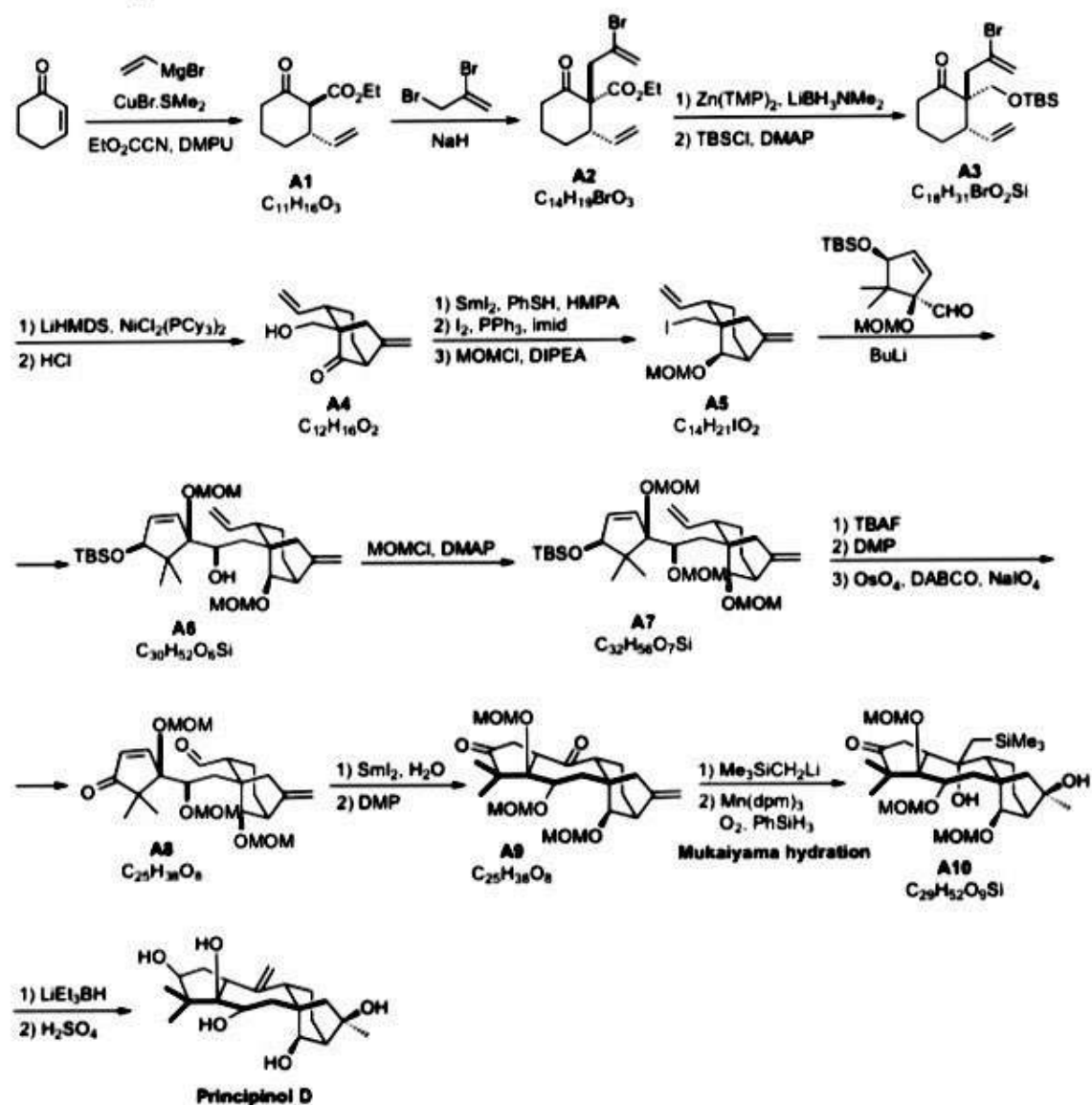
71. Bipolamine I



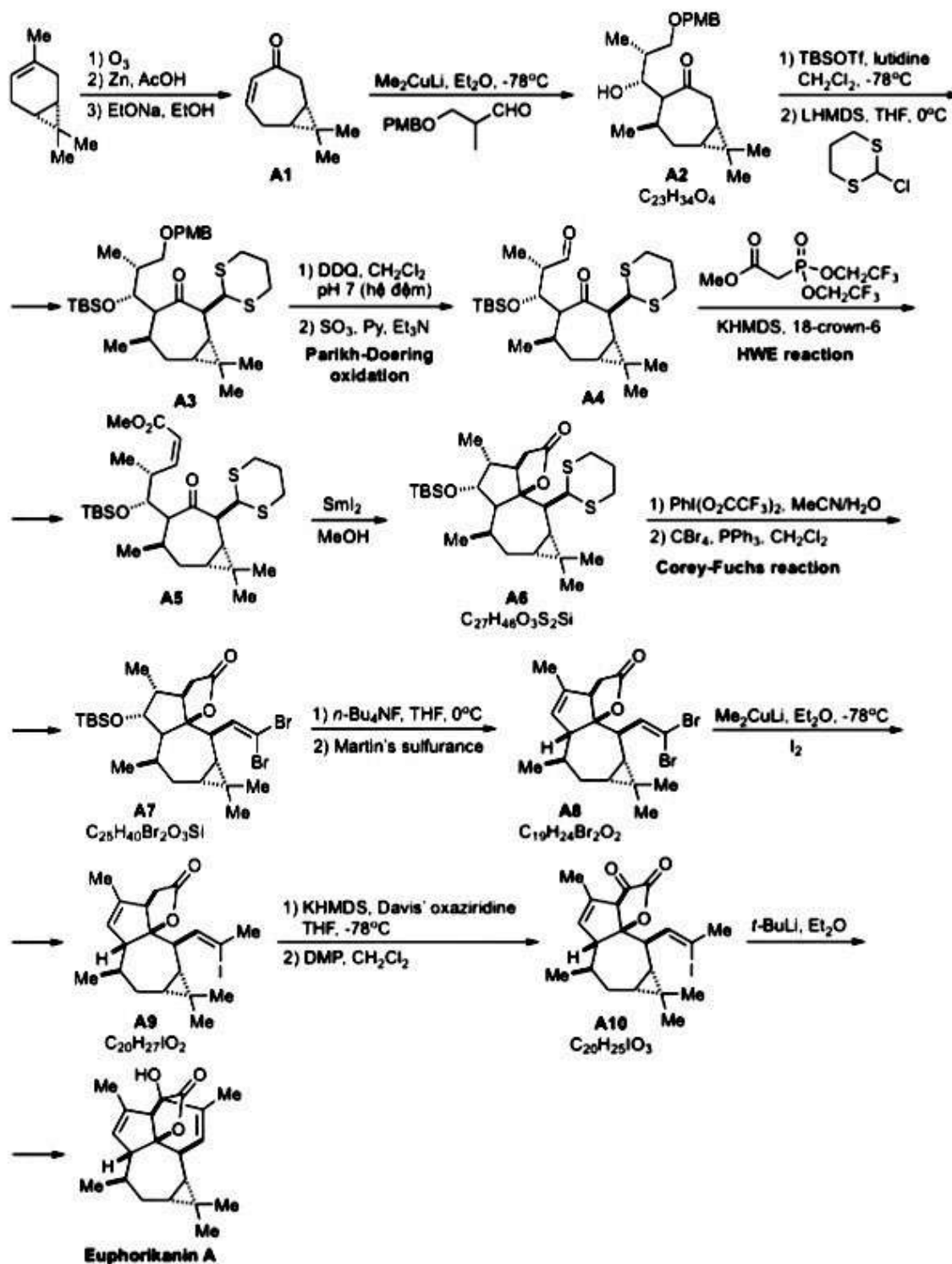
72. Phaeocaulisin A



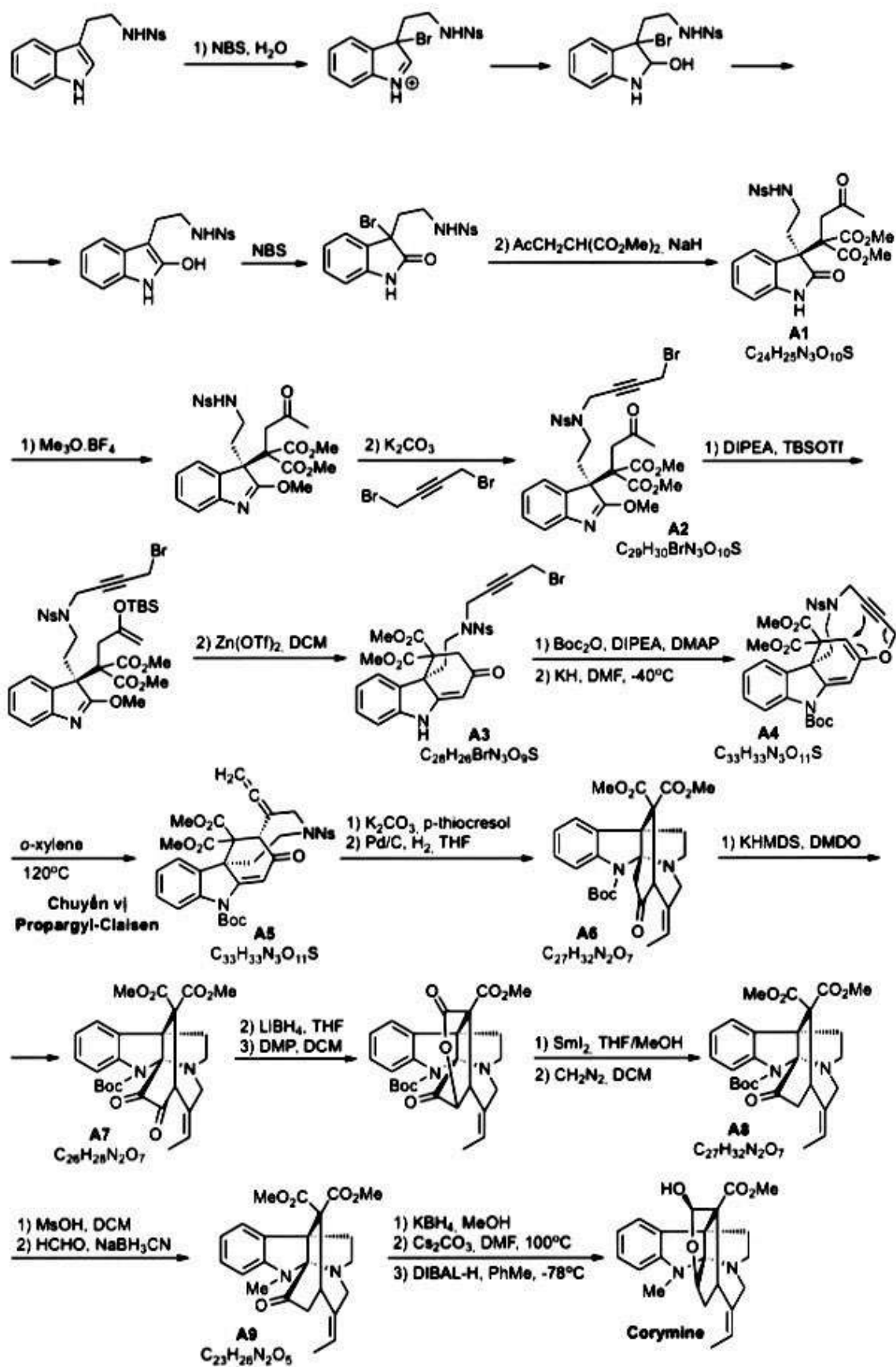
73. Principinol D



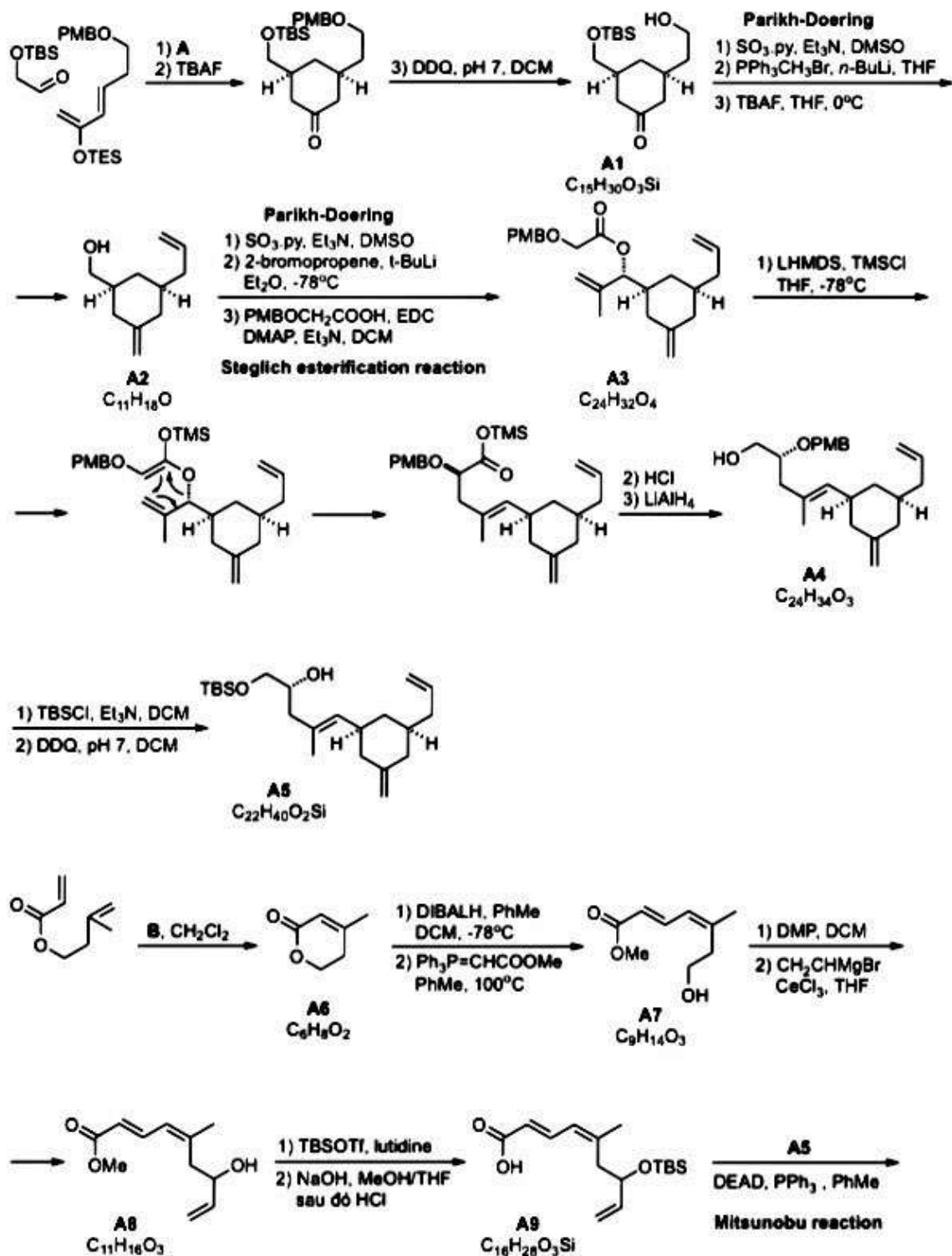
74. Euphorikanin A

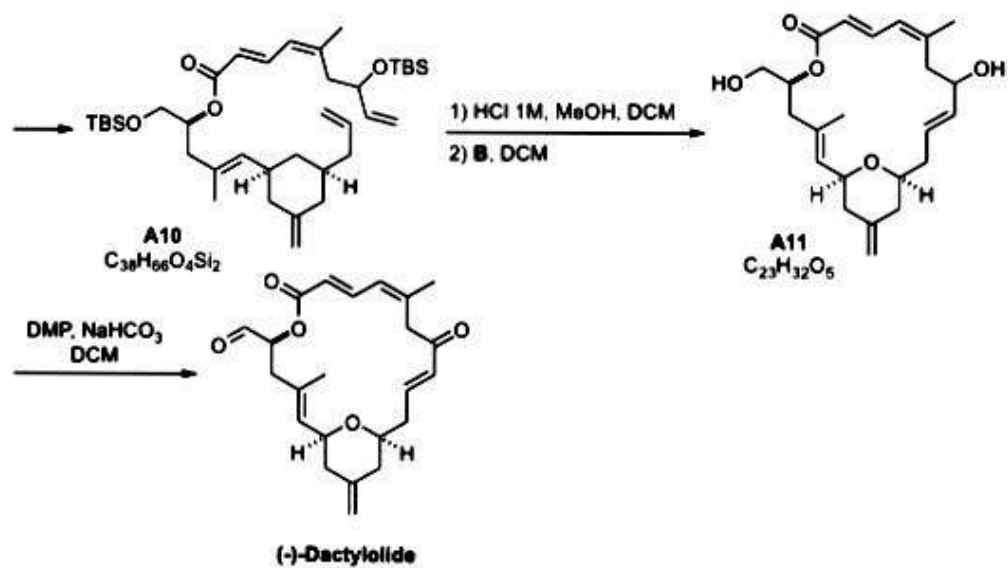


75. Corymine

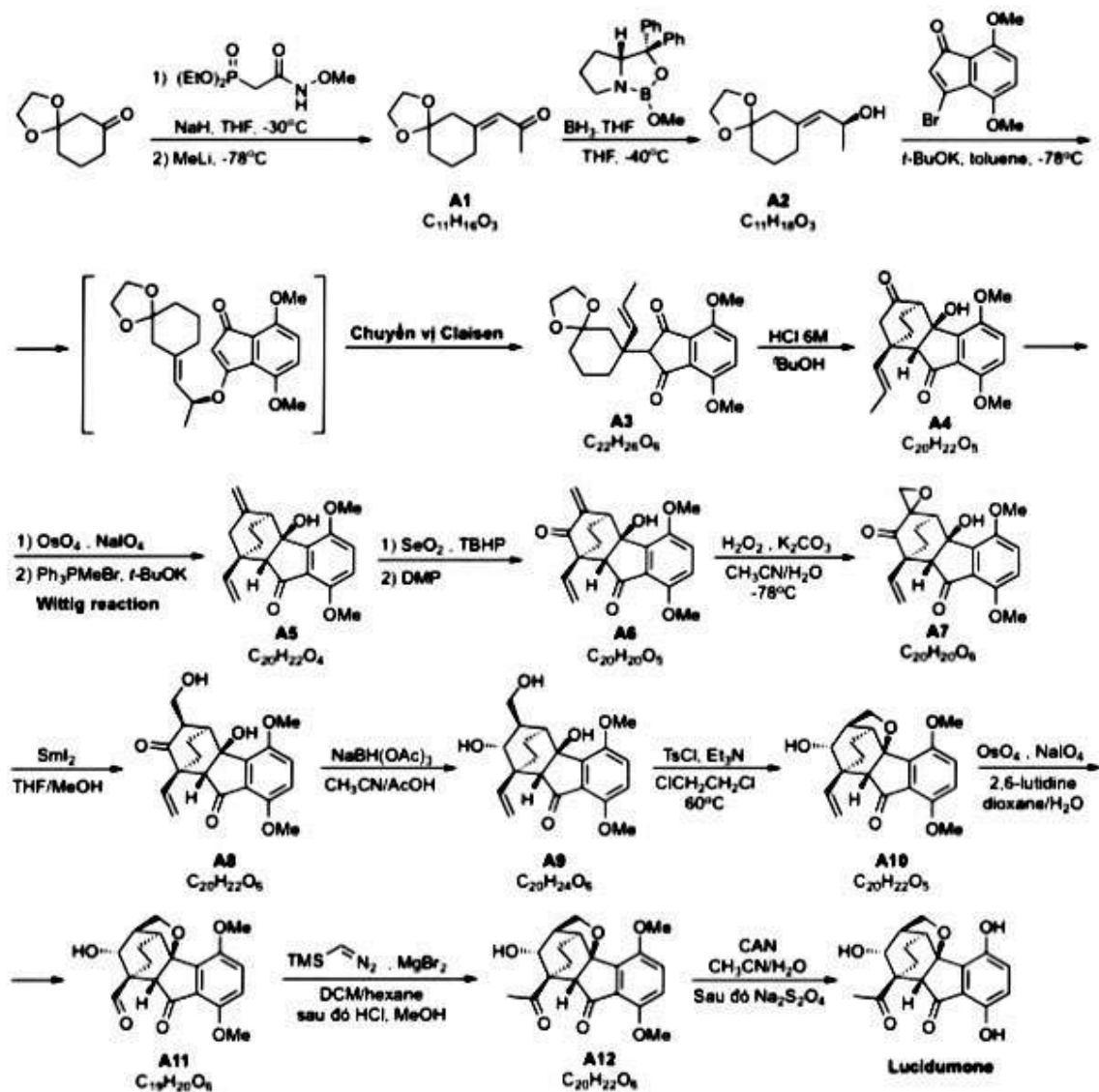


76. Dactylolide

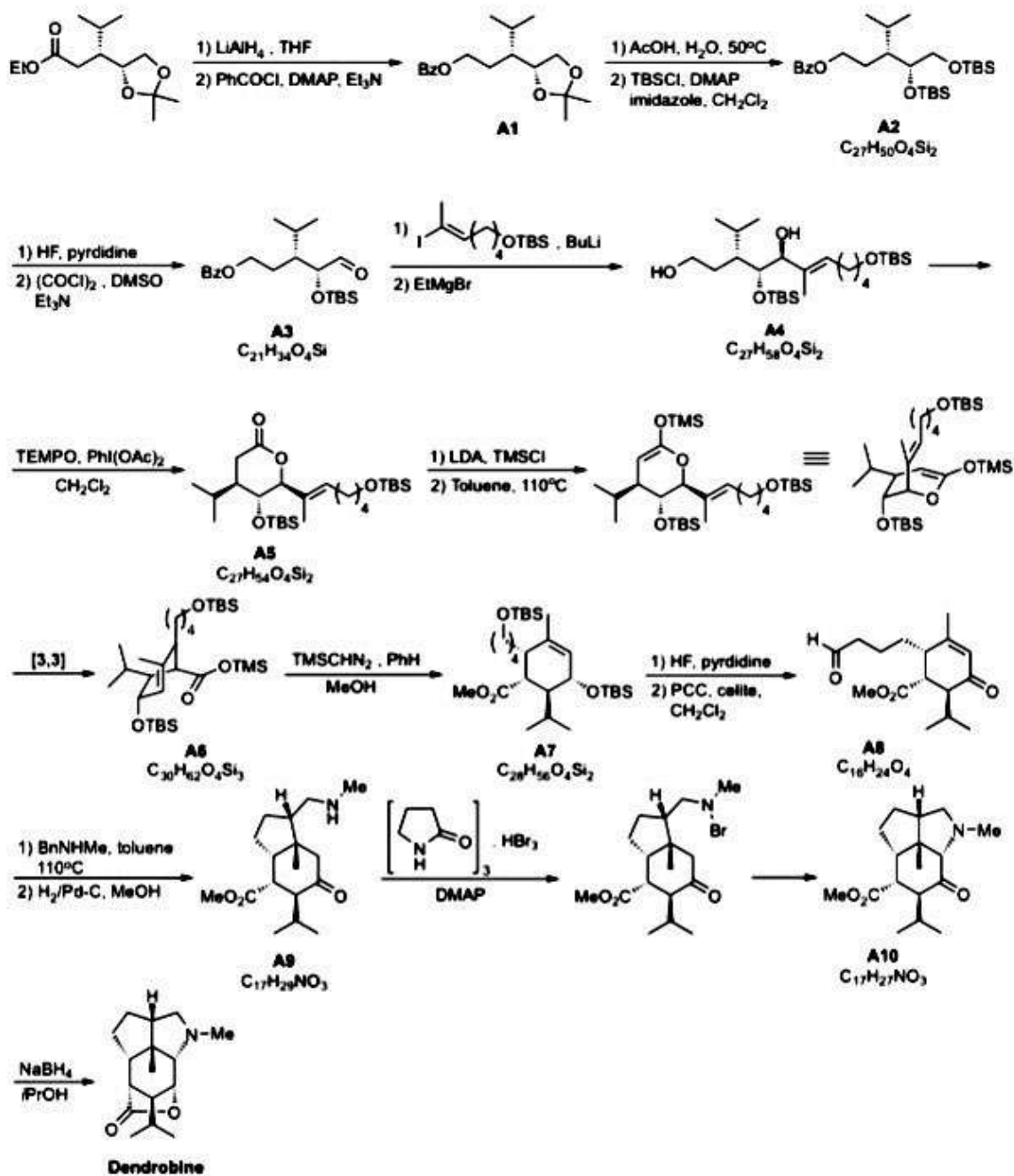




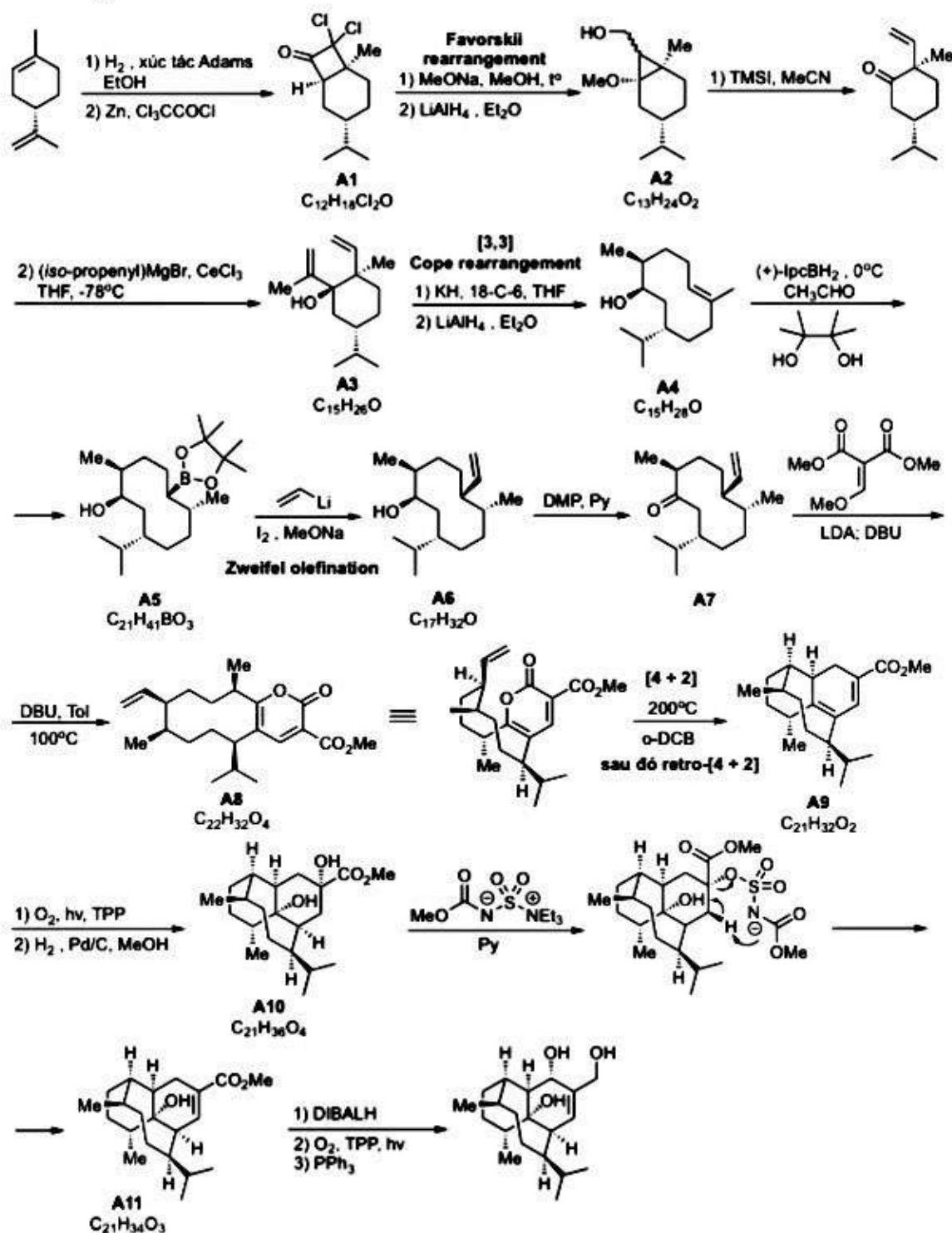
77. Lucidumone



78. Dendrobine

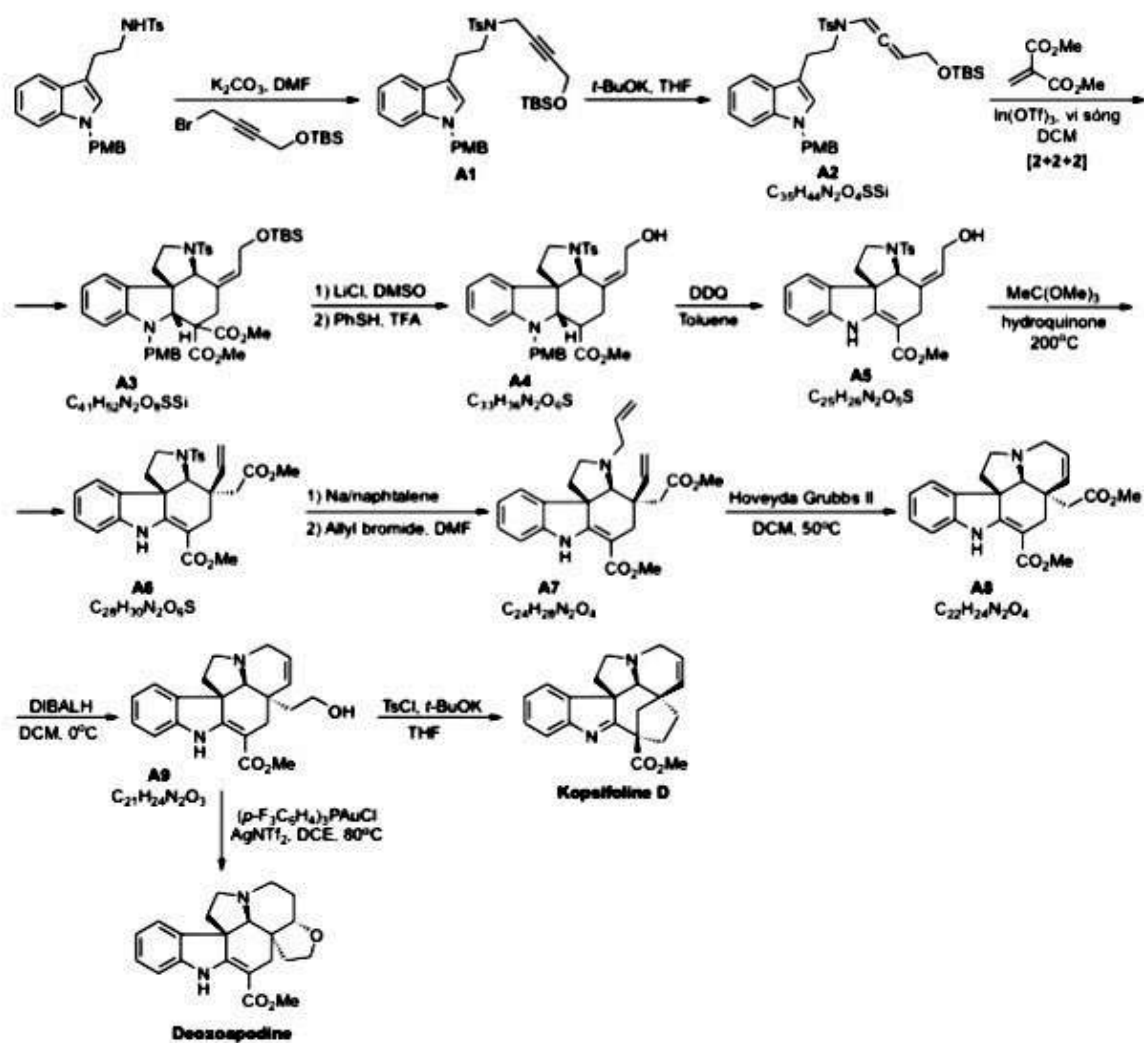


79. Vinigrol

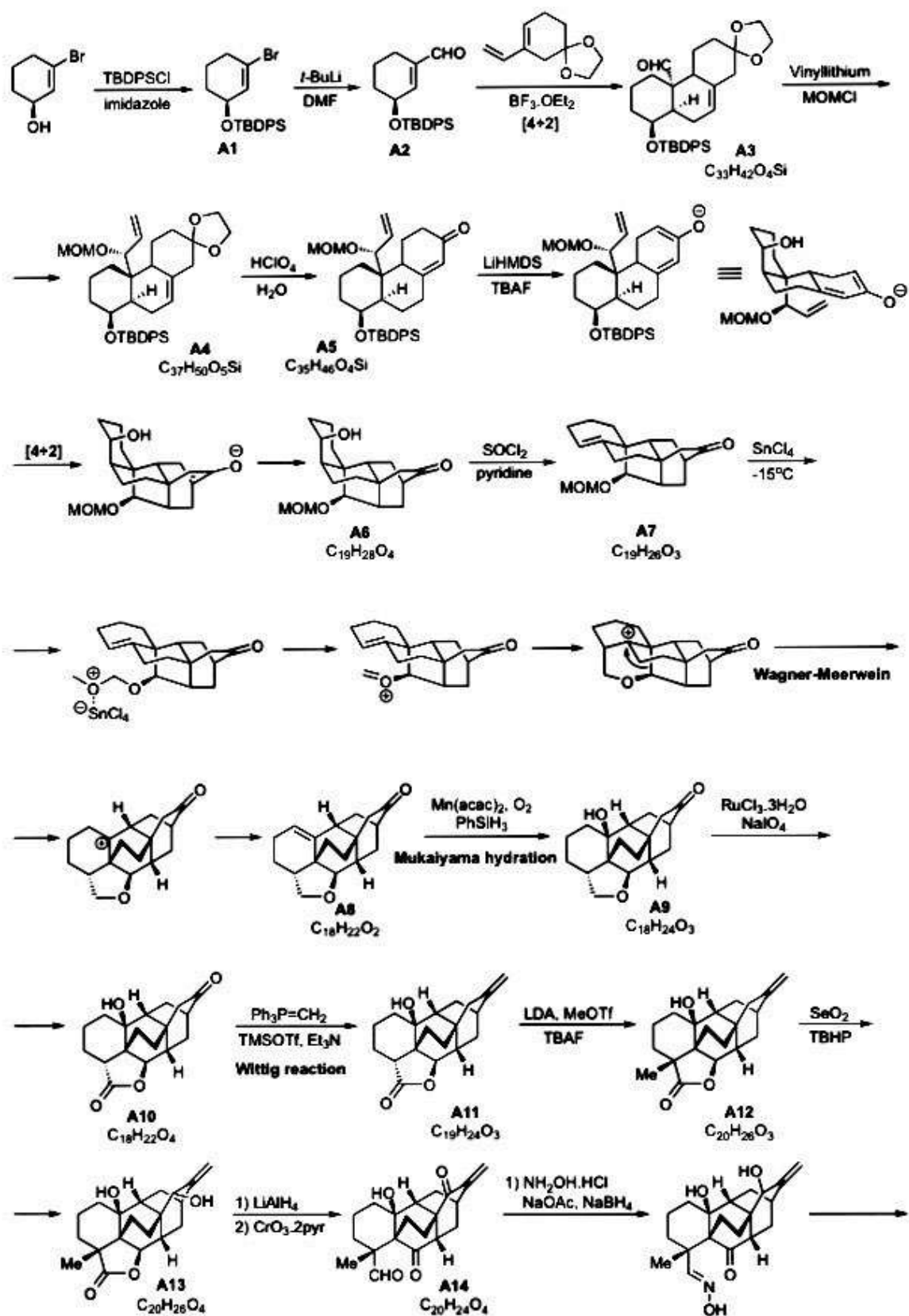


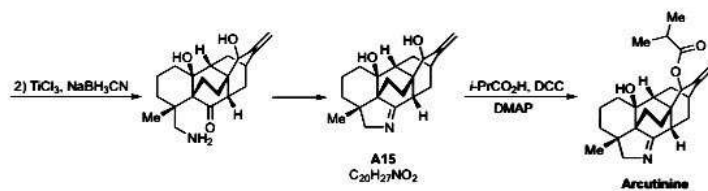
Cơ chế phản ứng chuyển hoá A1 thành A2:

80. Kopsifoline D



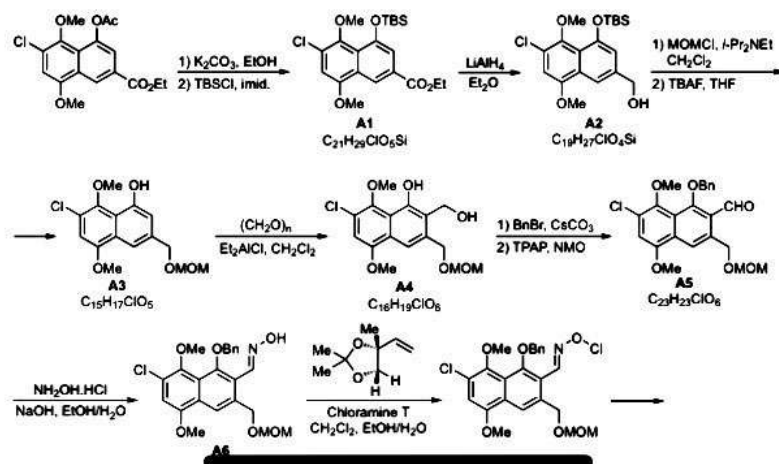
81. Arcutinine



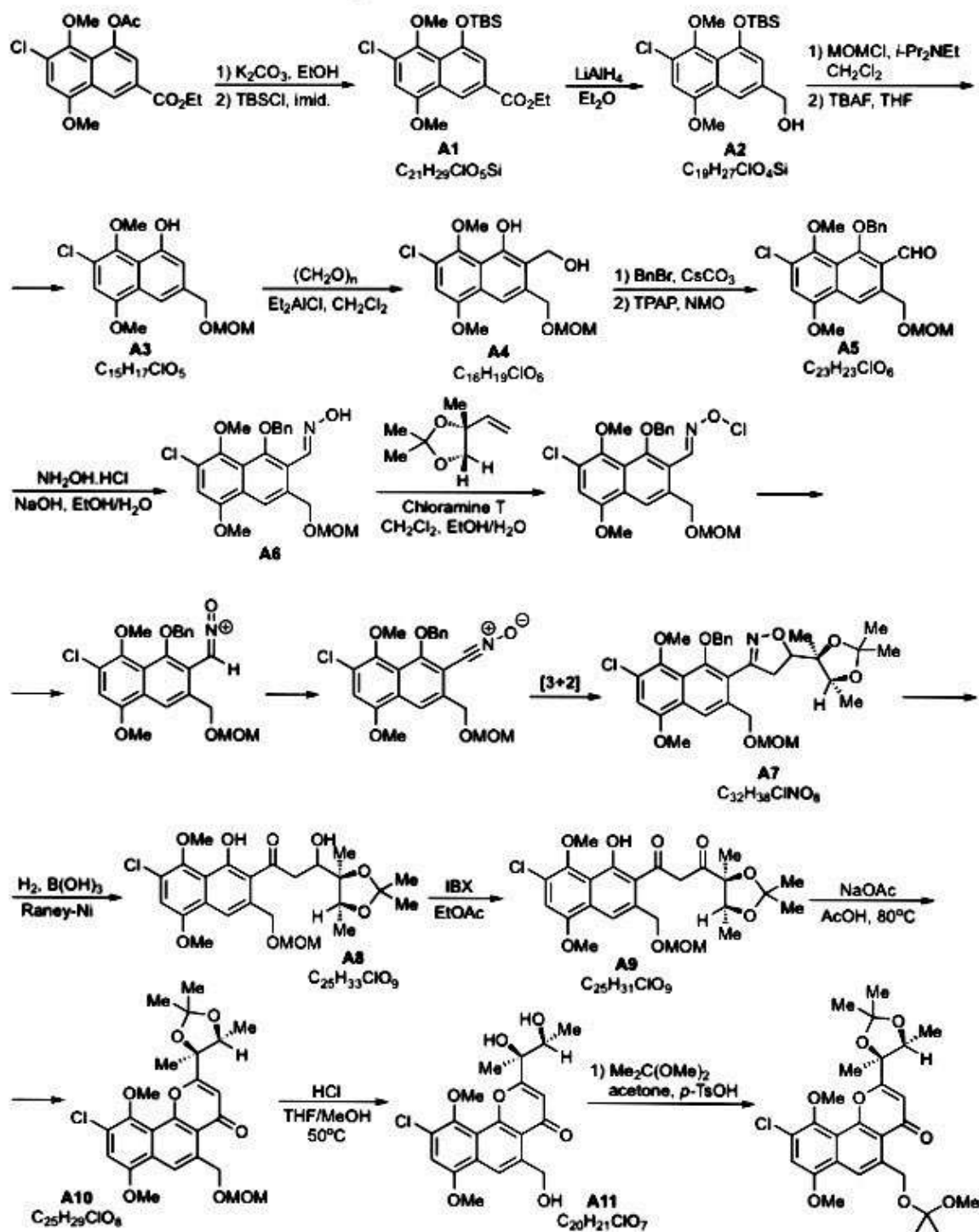


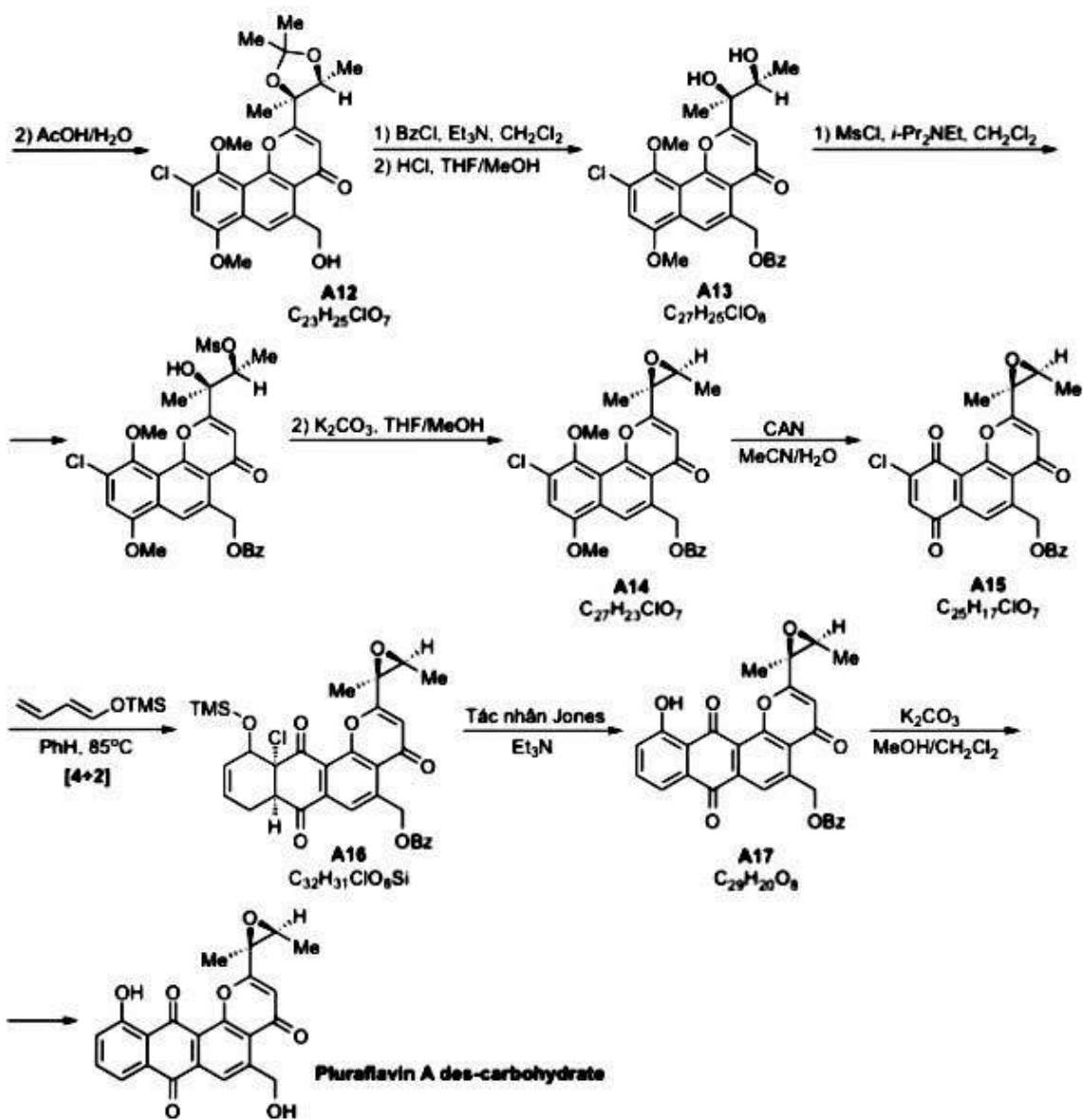
171

82. Pluraflavin A des-carbohydate

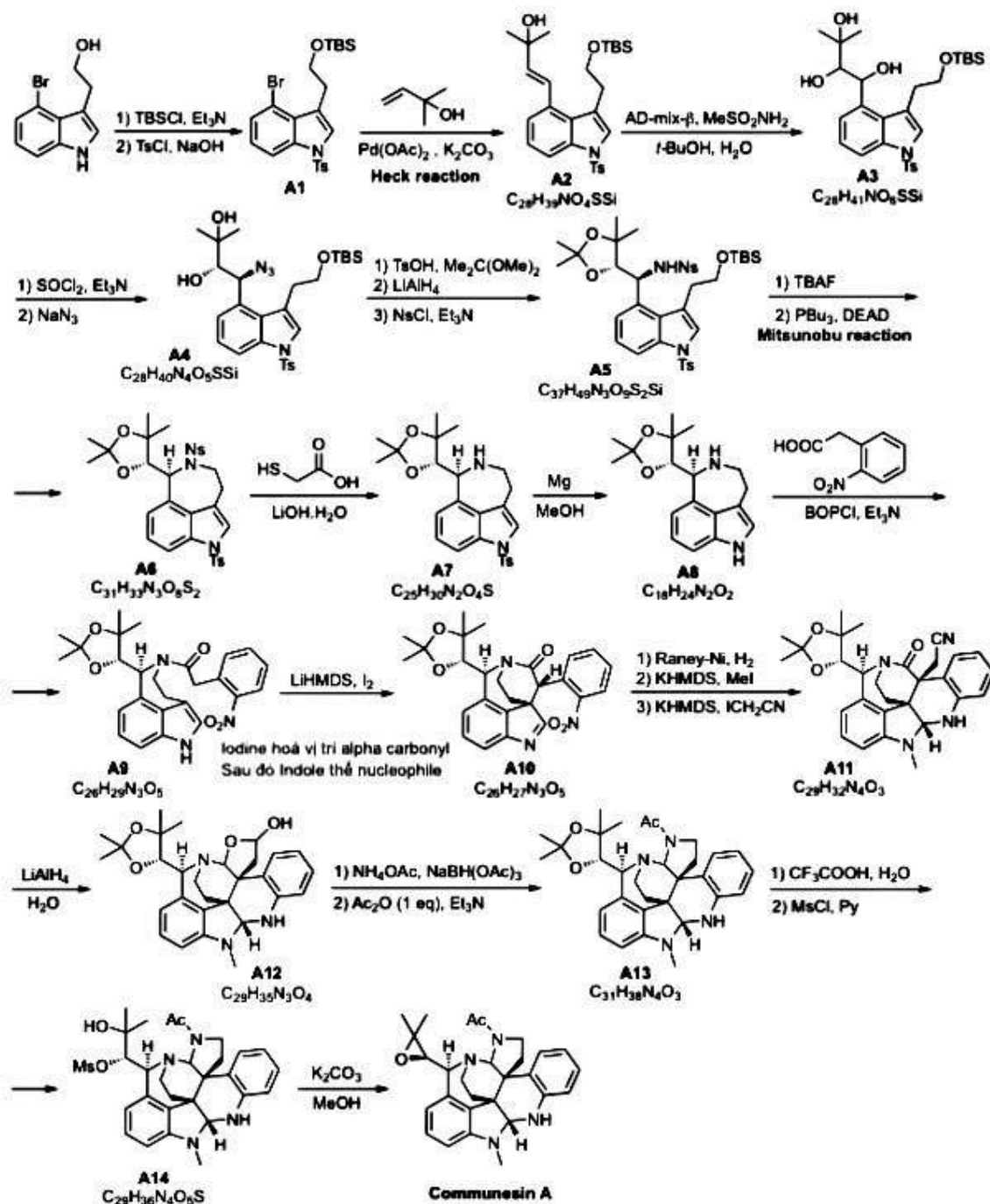


82. Pluraflavin A des-carbohydrate

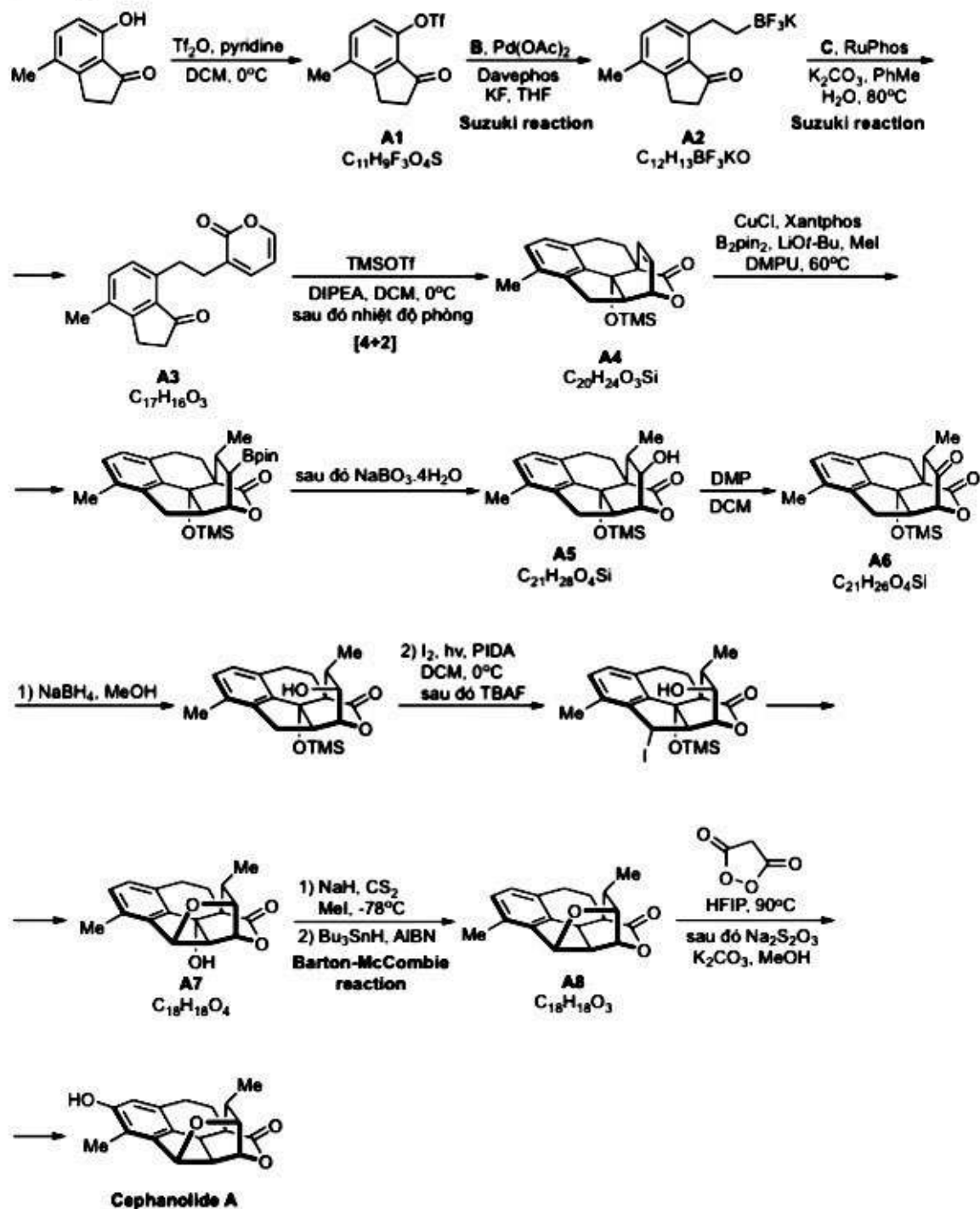




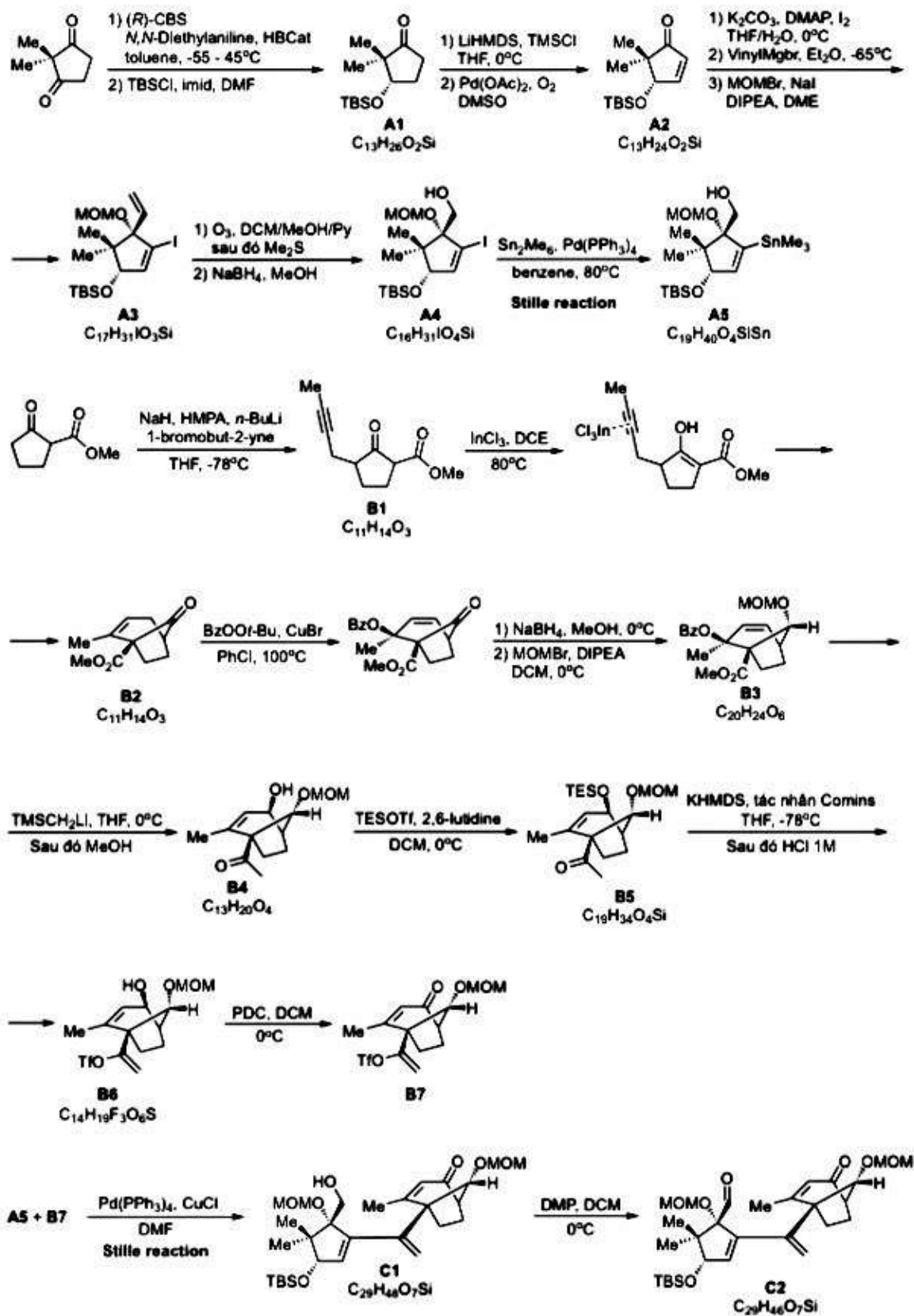
83. Communesin A

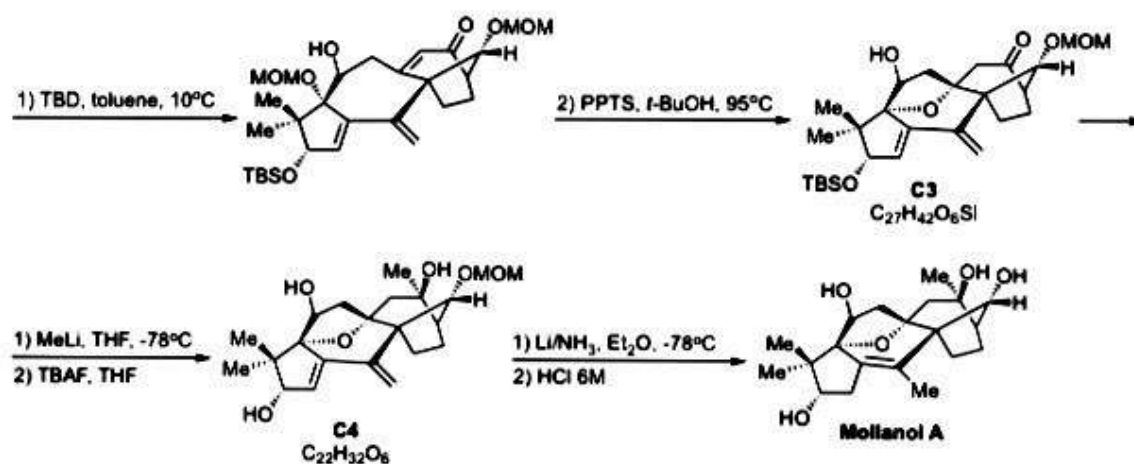


84. Cephanolide A

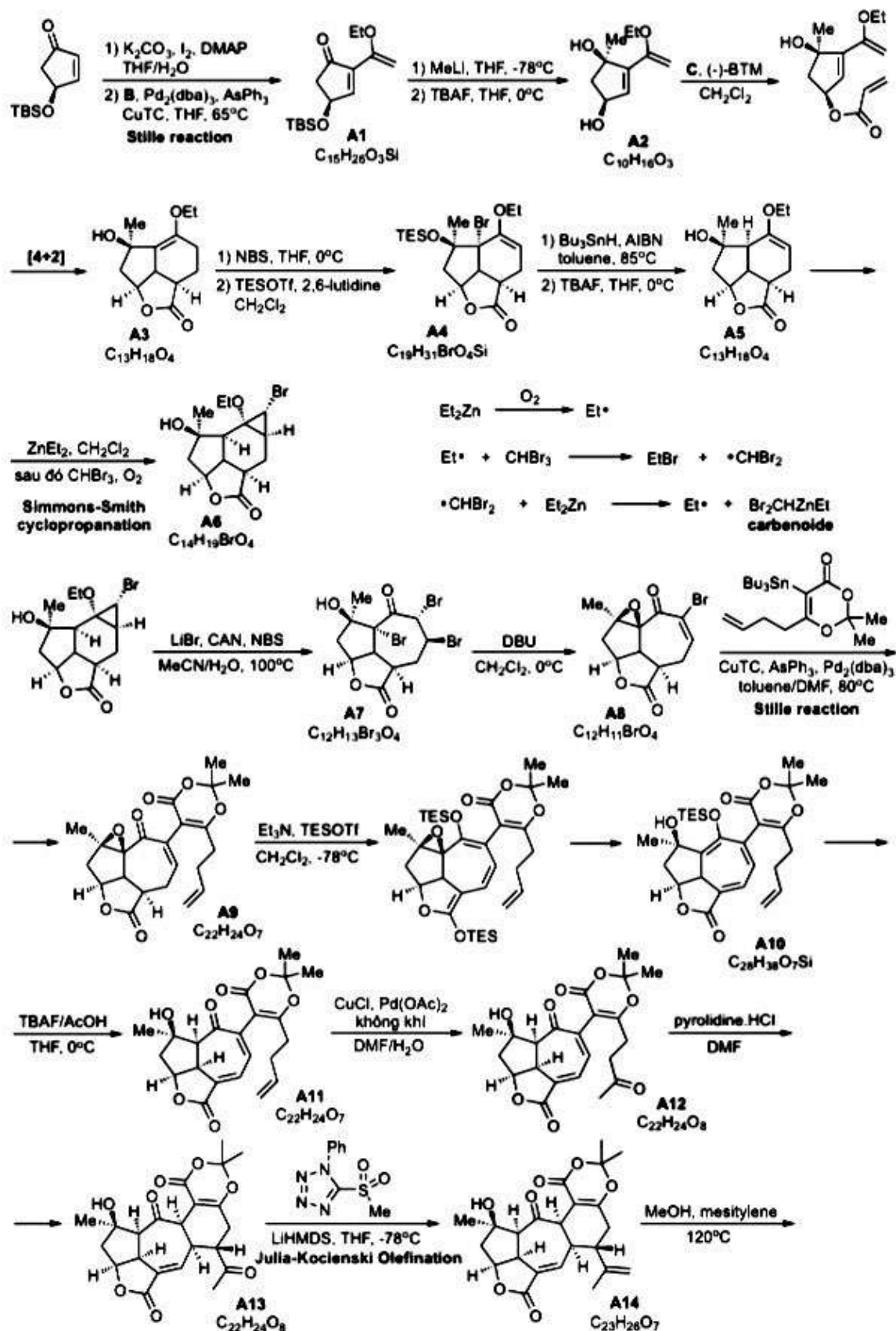


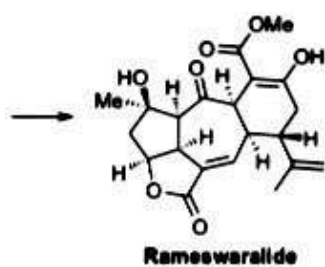
85. Mollanol A



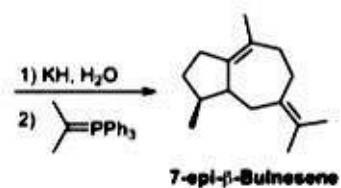
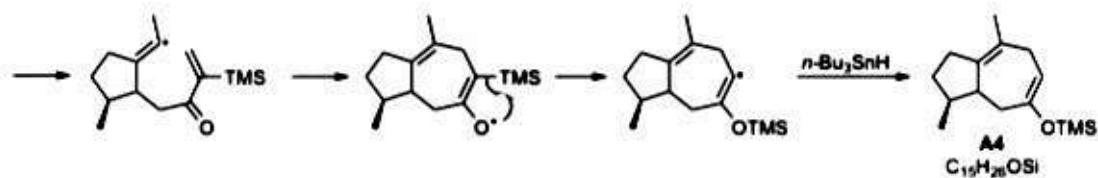
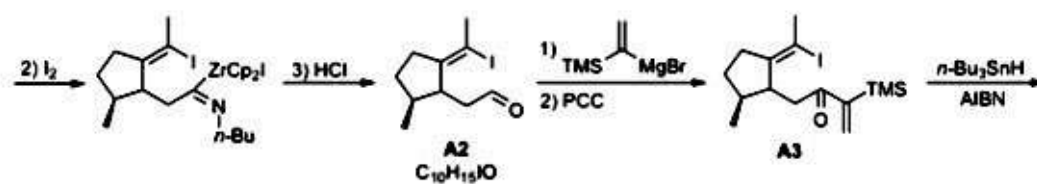
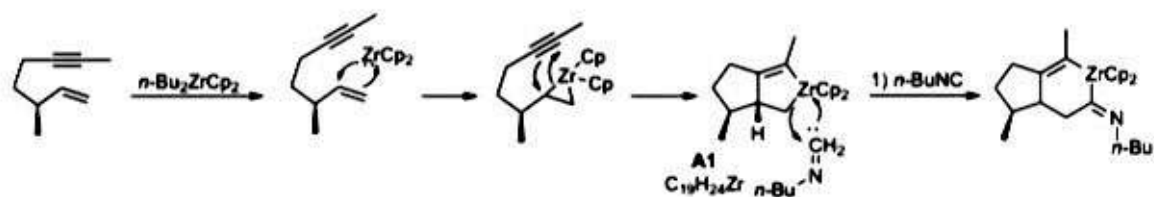
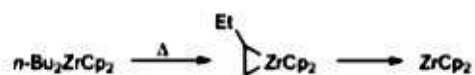


86. Rameswaralide





87. 7-*epi*- β -Bulnesene



A1
 $C_{15}H_{25}N_5O_4S$

A2
 $C_{15}H_{25}N_5O_4S$

A3
 $C_{10}H_{15}NO$

A4
 $C_{12}H_{17}NO_3$

A5
 $C_8H_{15}O_4P$

A6
 $C_{13}H_{18}O_5$

A7
 $C_9H_{10}O_2$

A8
 $C_{10}H_{11}NO_3$

A9
 $C_{22}H_{28}N_2O_6$

A10
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A11
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A12
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A13
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A14
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A15
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A16
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A17
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A18
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A19
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A20
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A21
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A22
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A23
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A24
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A25
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A26
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A27
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A28
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A29
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A30
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A31
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A32
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A33
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A34
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A35
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A36
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A37
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A38
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A39
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A40
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A41
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A42
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A43
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A44
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A45
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A46
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A47
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A48
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A49
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A50
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A51
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A52
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A53
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A54
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A55
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A56
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A57
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A58
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A59
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A60
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A61
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A62
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A63
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A64
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A65
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A66
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A67
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A68
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A69
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A70
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A71
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A72
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A73
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A74
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A75
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A76
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A77
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A78
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A79
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A80
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A81
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A82
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A83
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A84
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A85
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A86
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A87
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A88
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A89
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A90
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A91
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A92
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A93
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A94
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A95
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

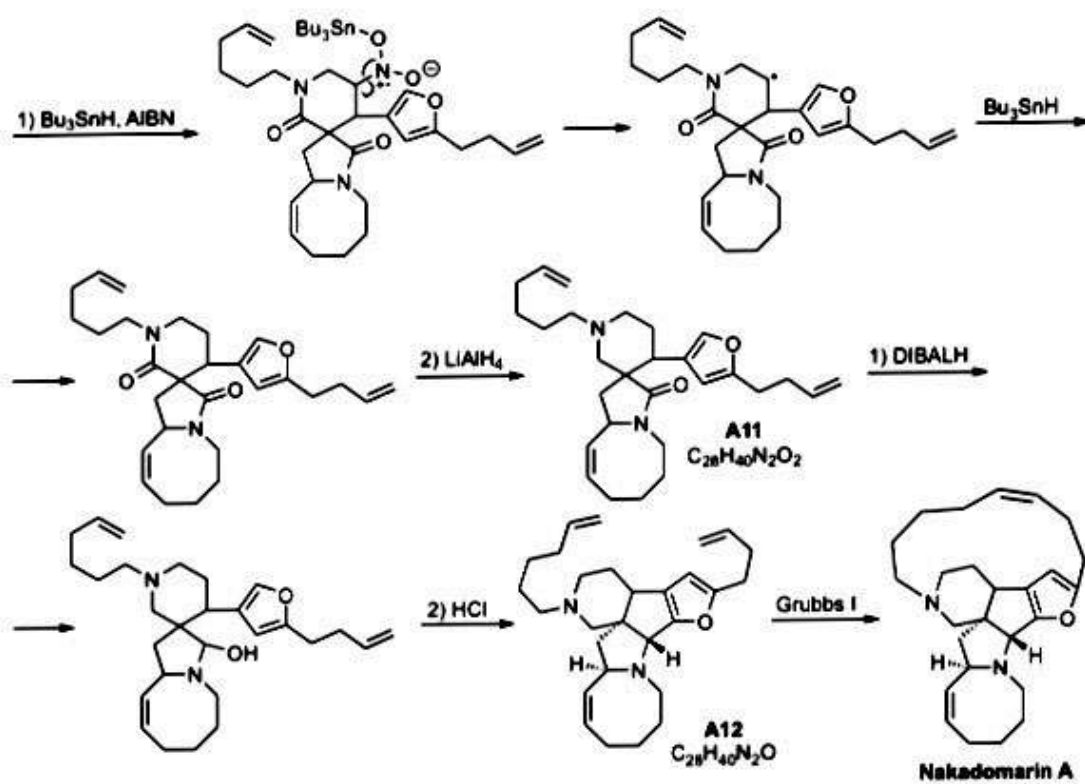
A96
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A97
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

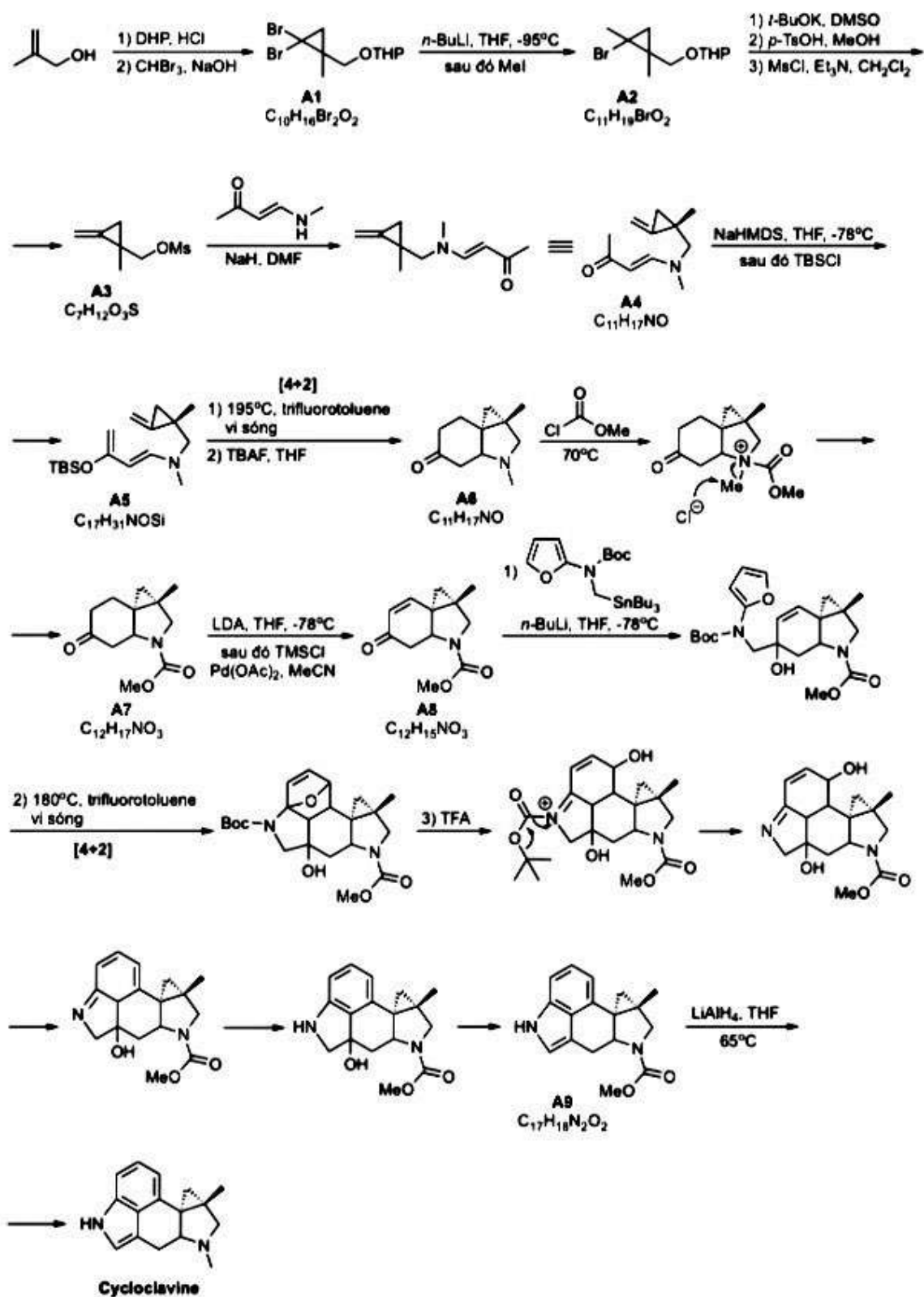
A98
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

A99
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$

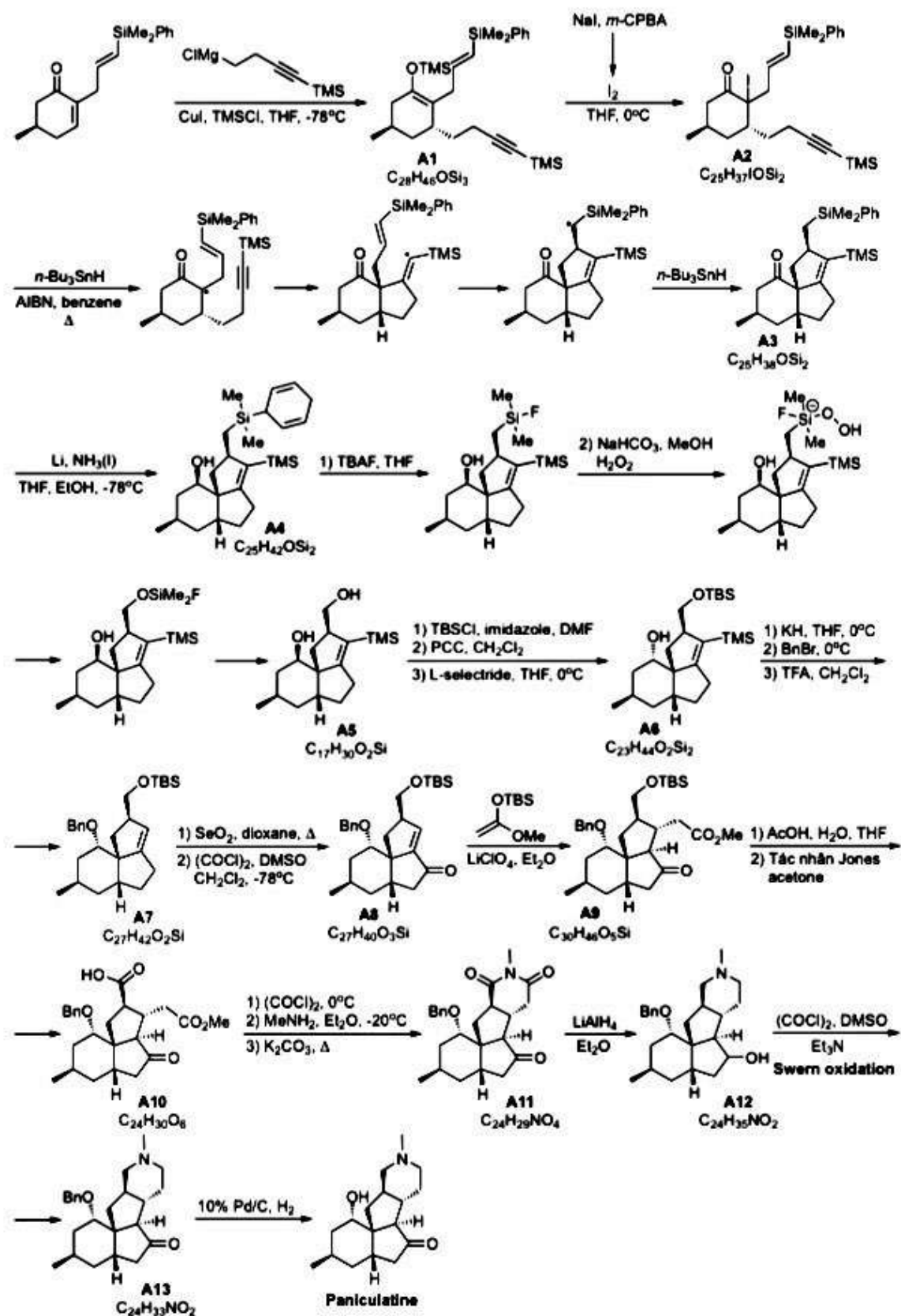
A100
 $C_{28}H_{37}N_3O_5$



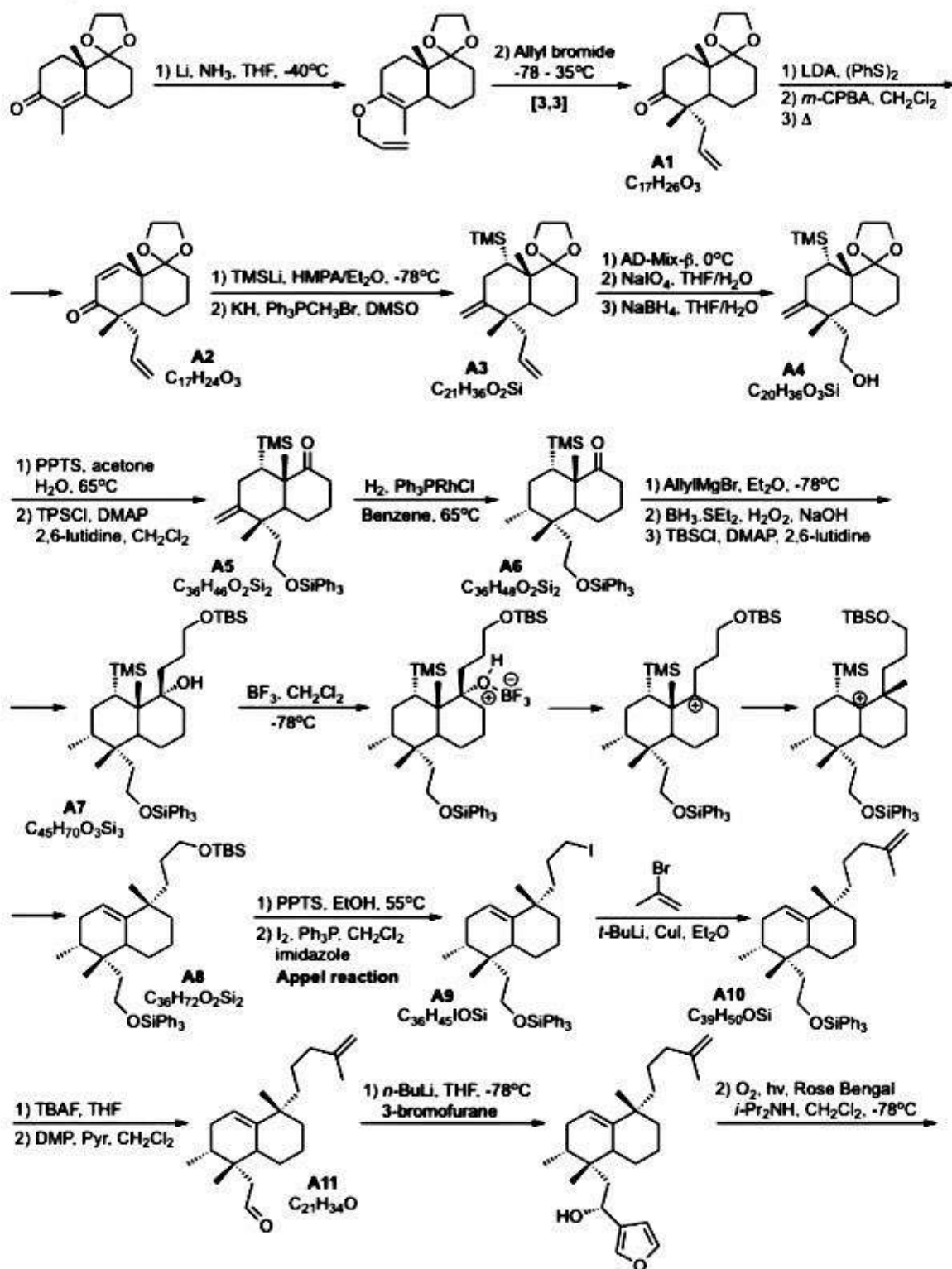
89. Cycloclavine

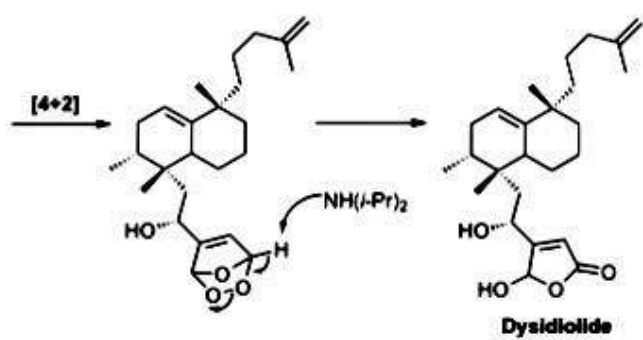


90. Paniculatine

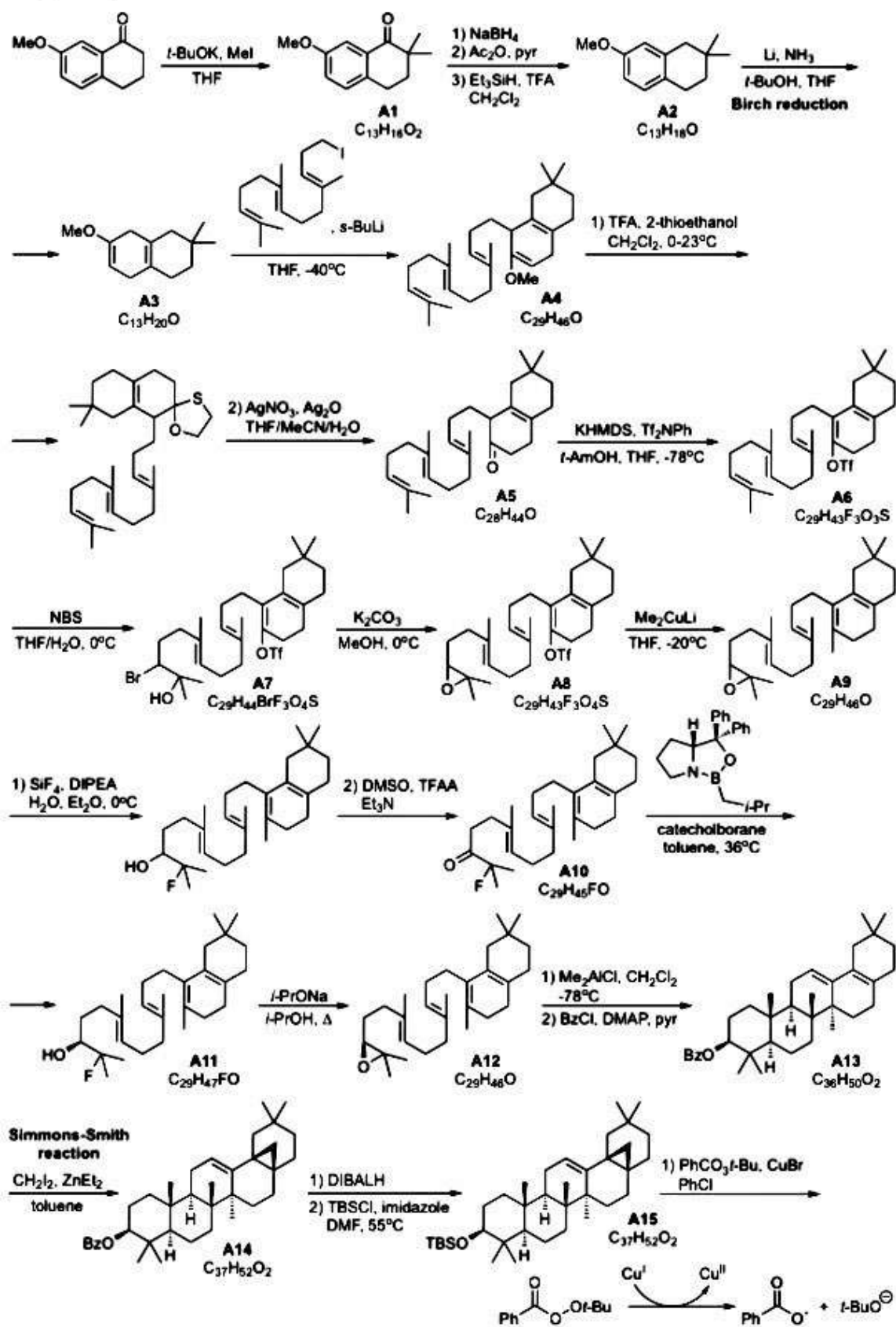


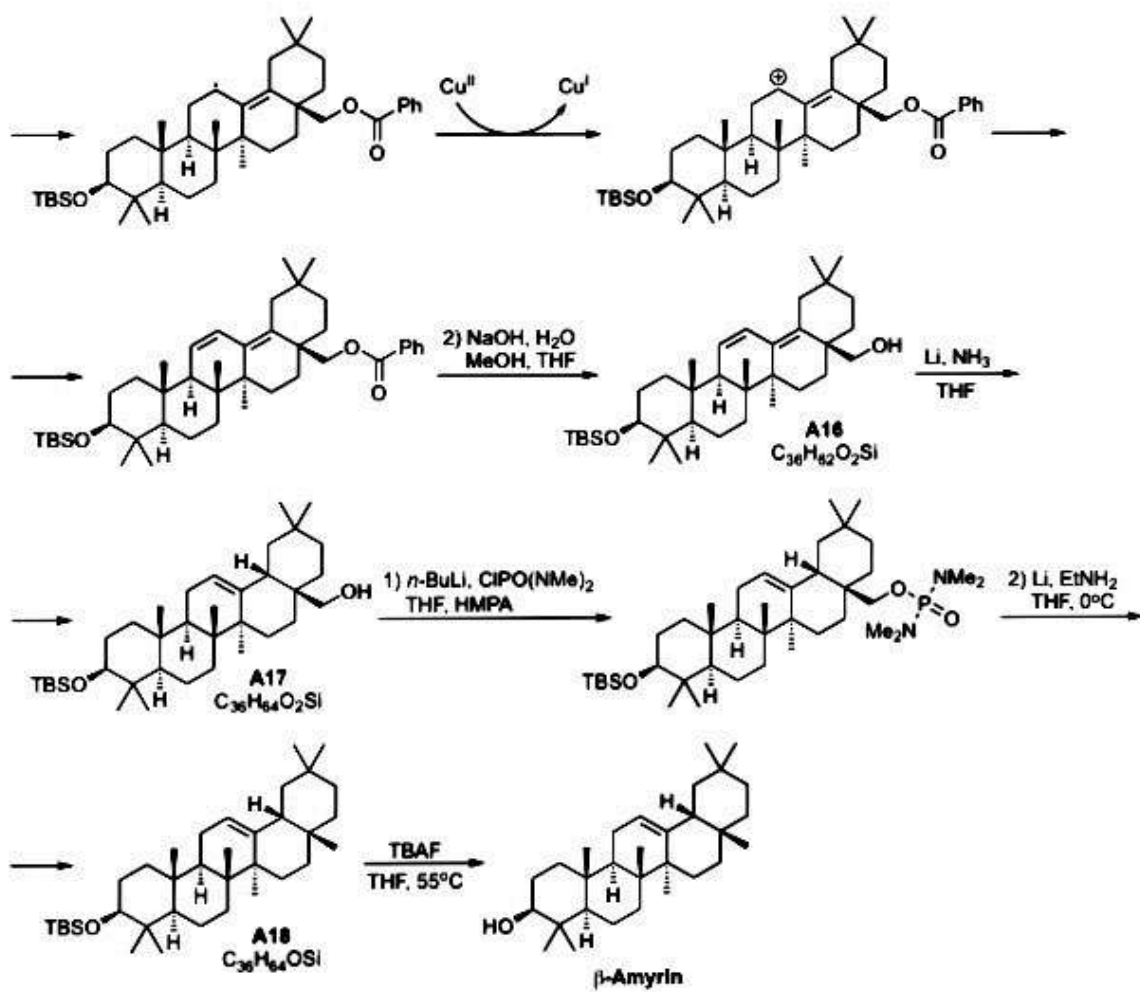
91. Dysidiolide



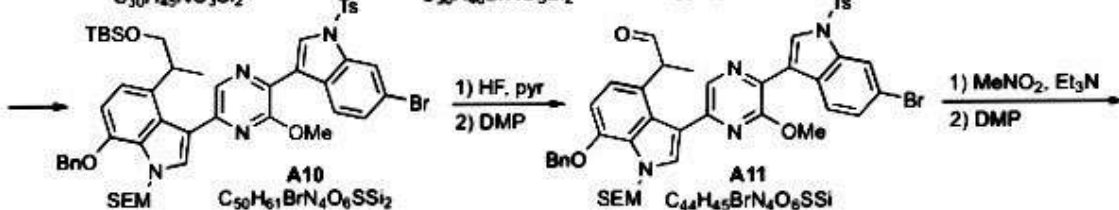
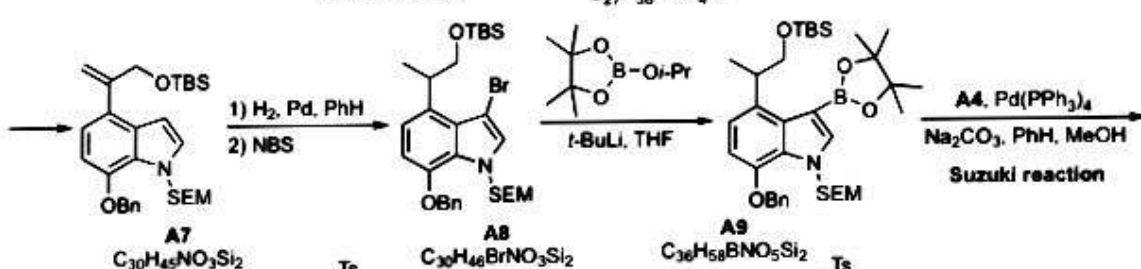
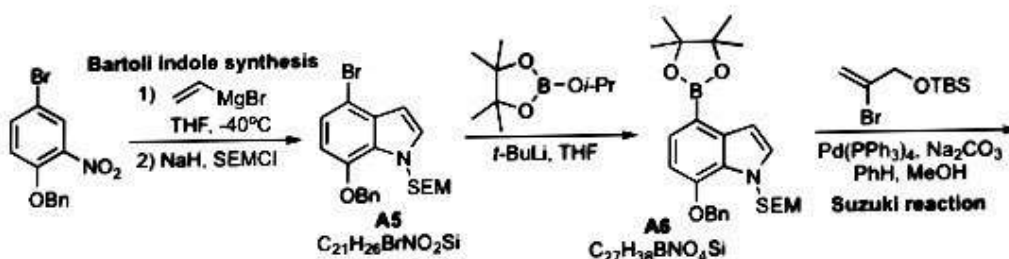
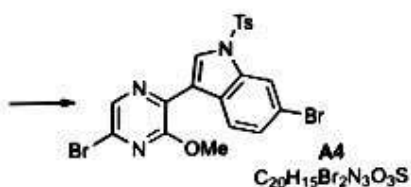
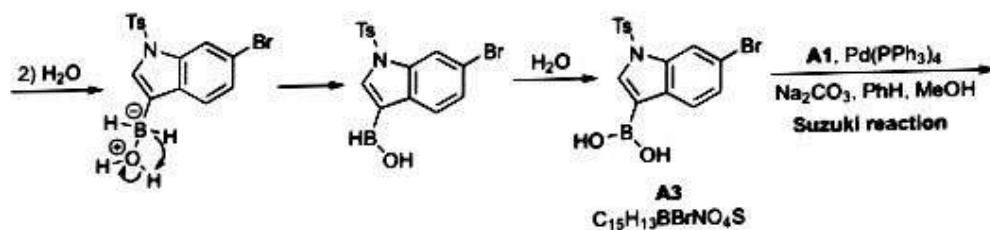
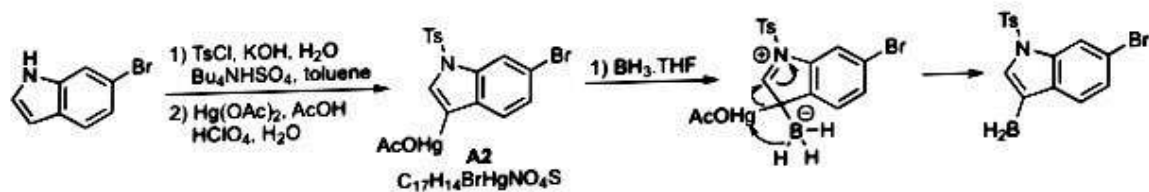
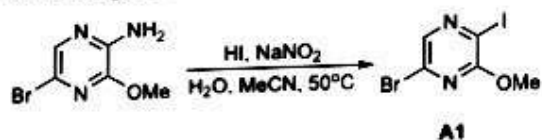


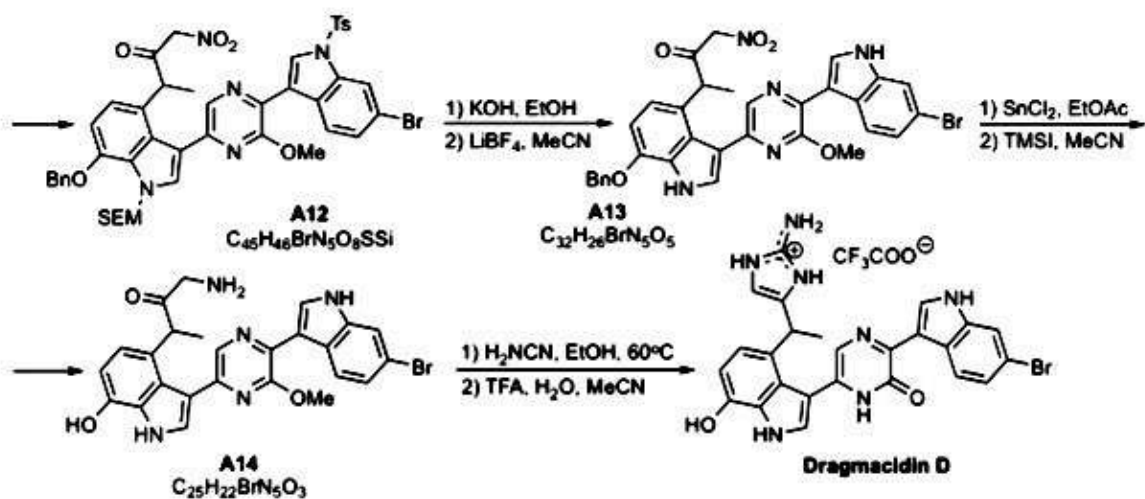
92. β -Amyrin



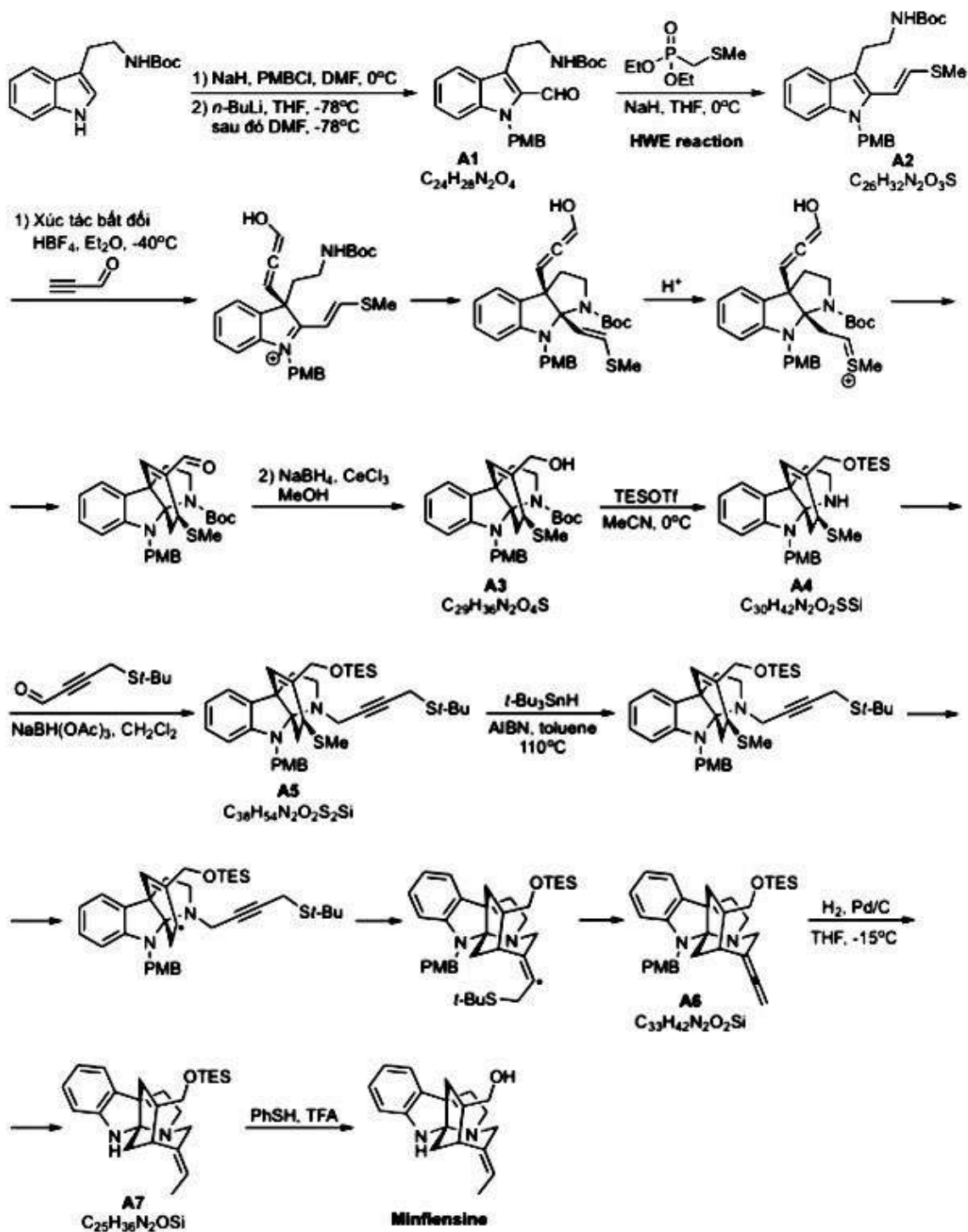


93. Dragmacidin D

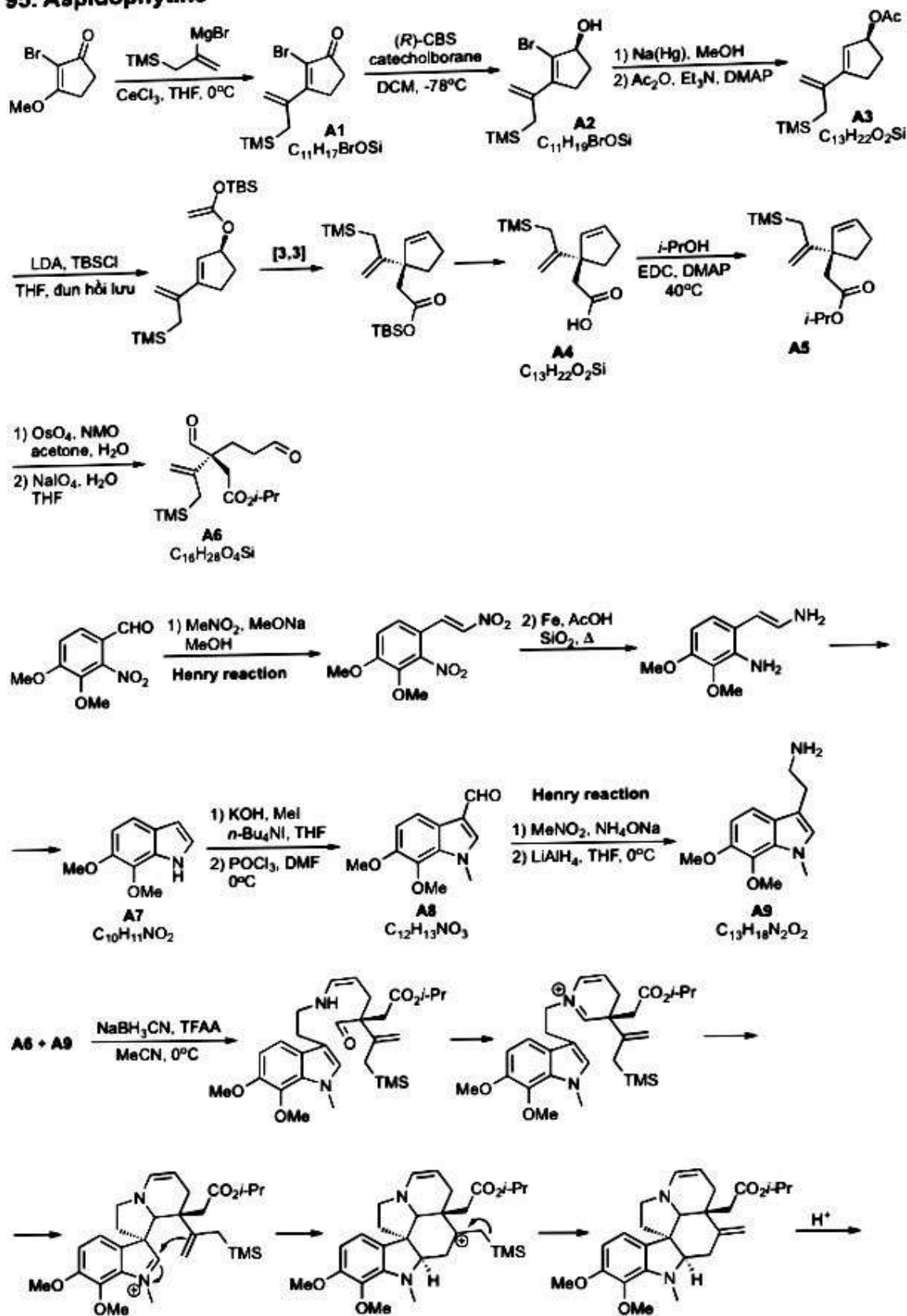


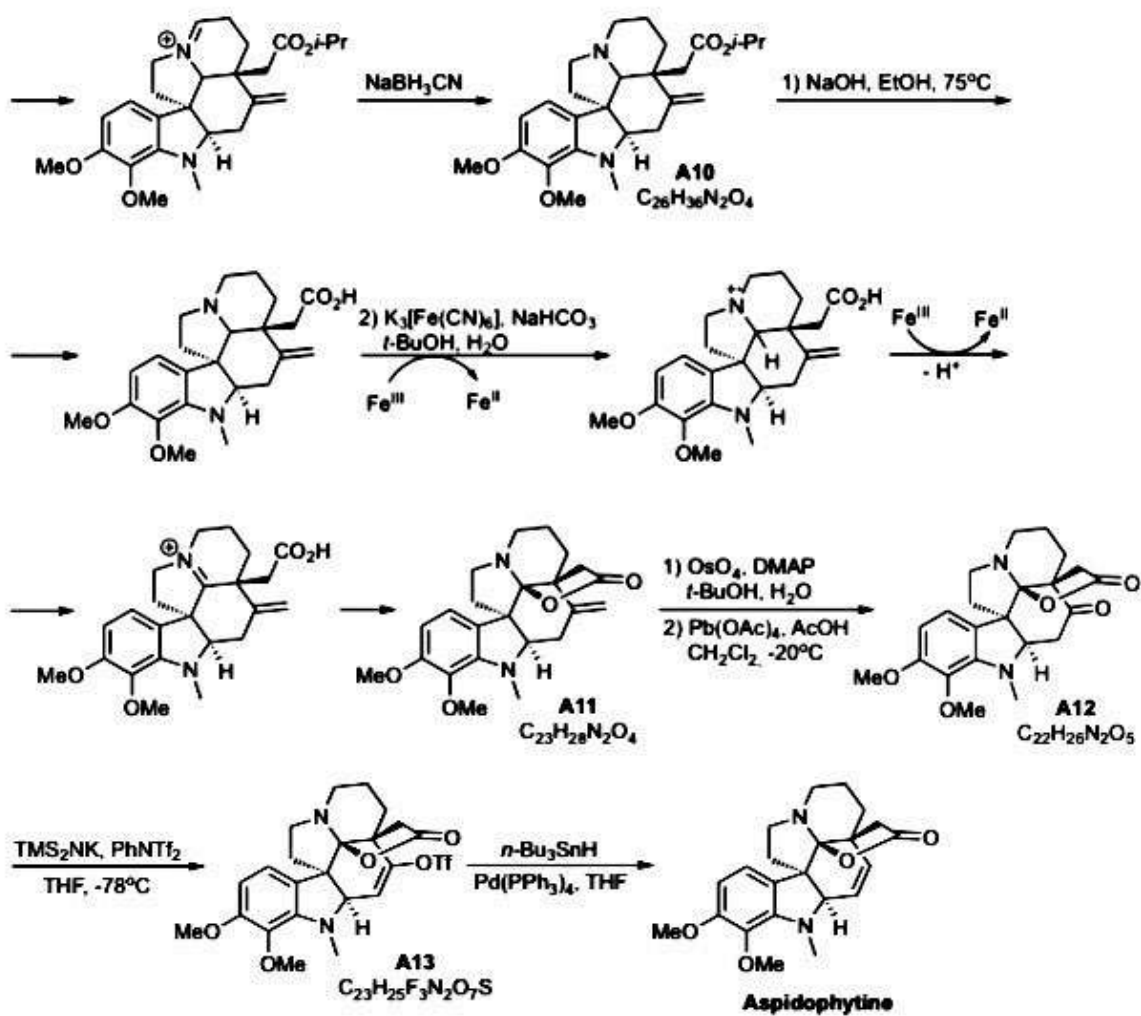


94. Minfiensine

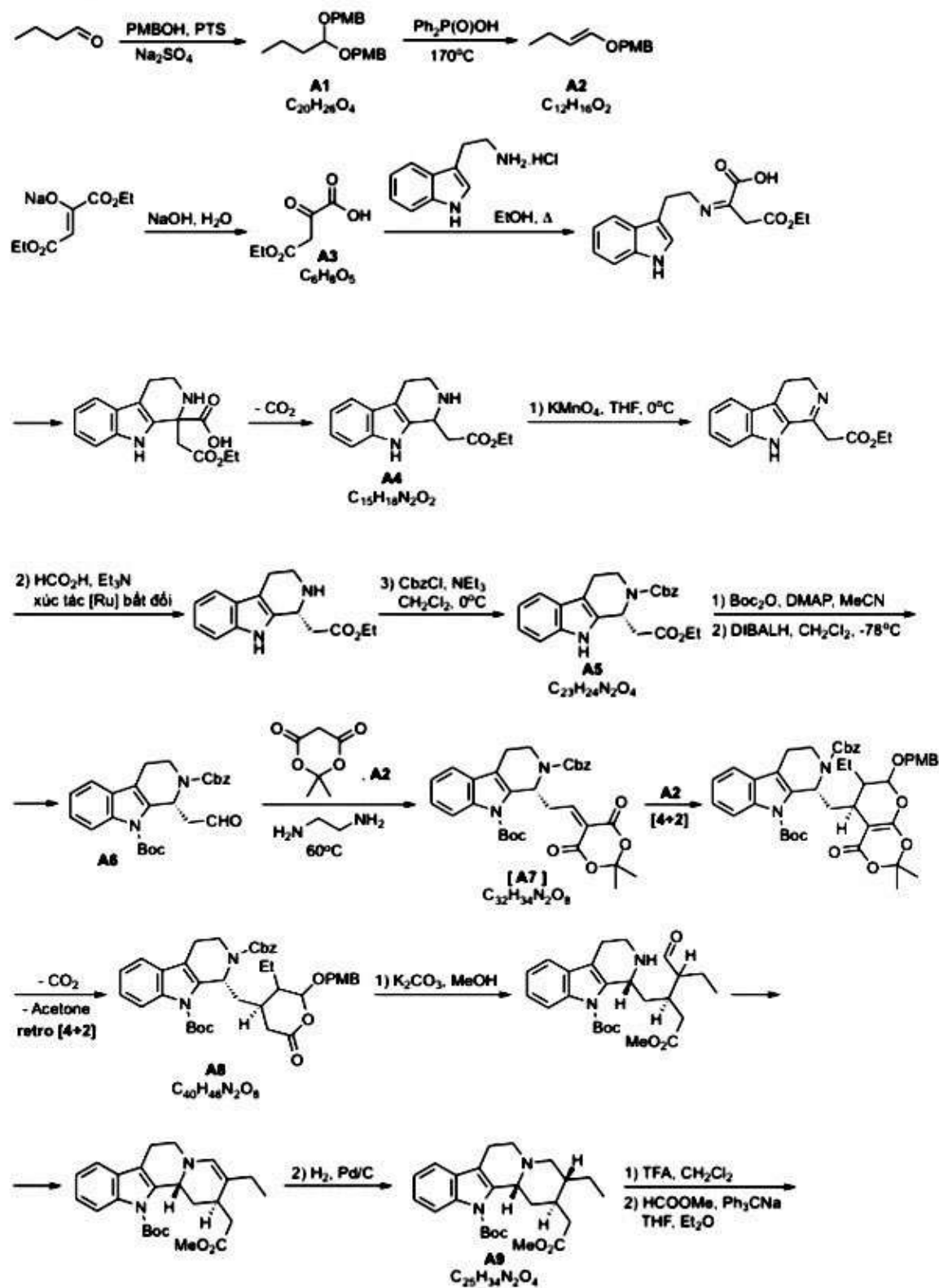


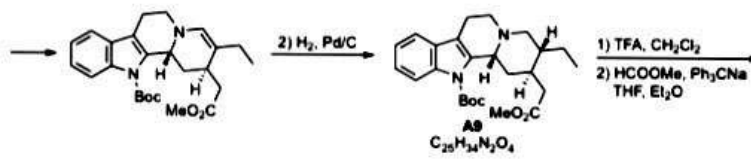
95. Aspidophytine





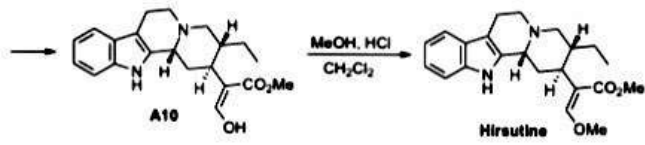
96. Hirsutine





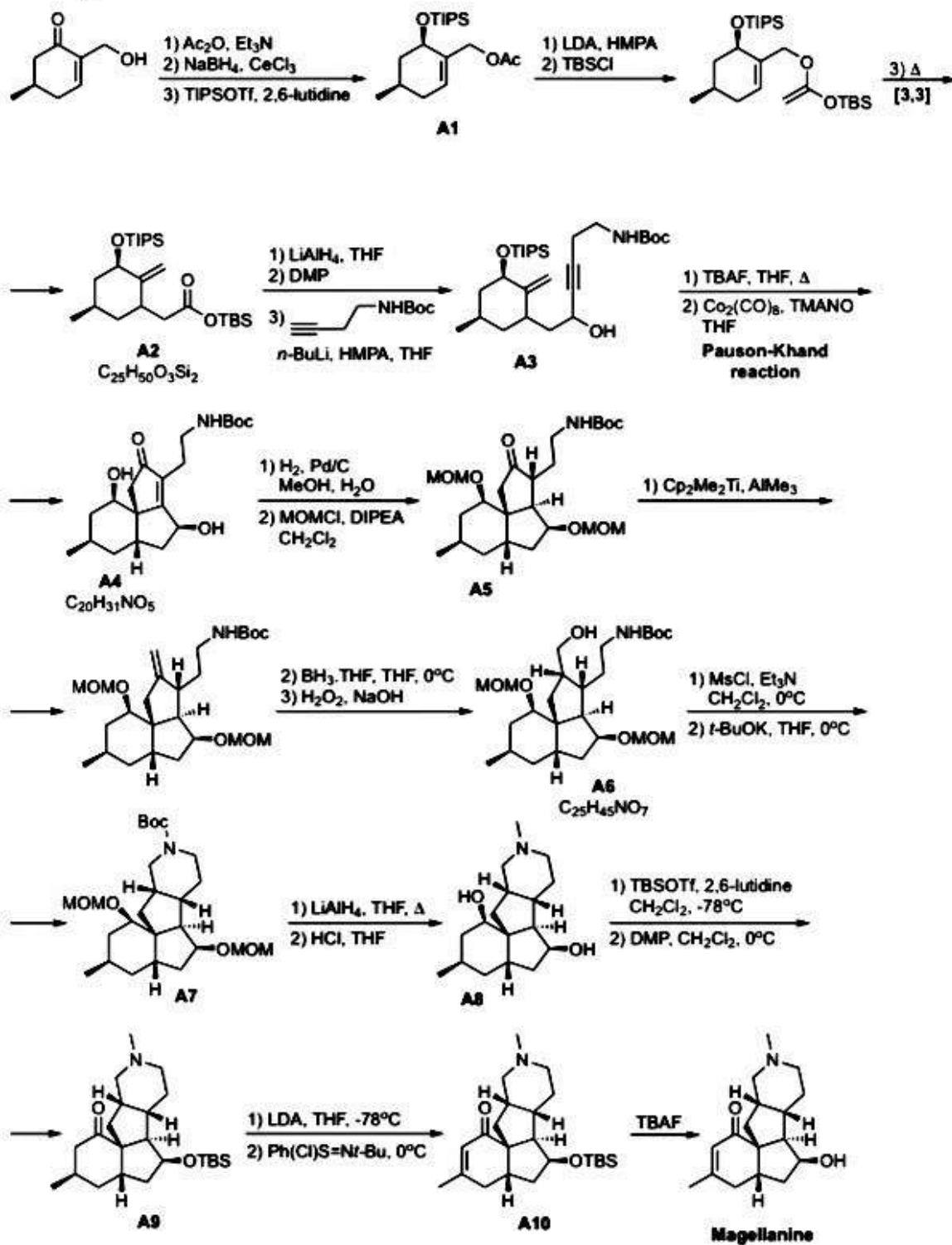
195 / 217

194

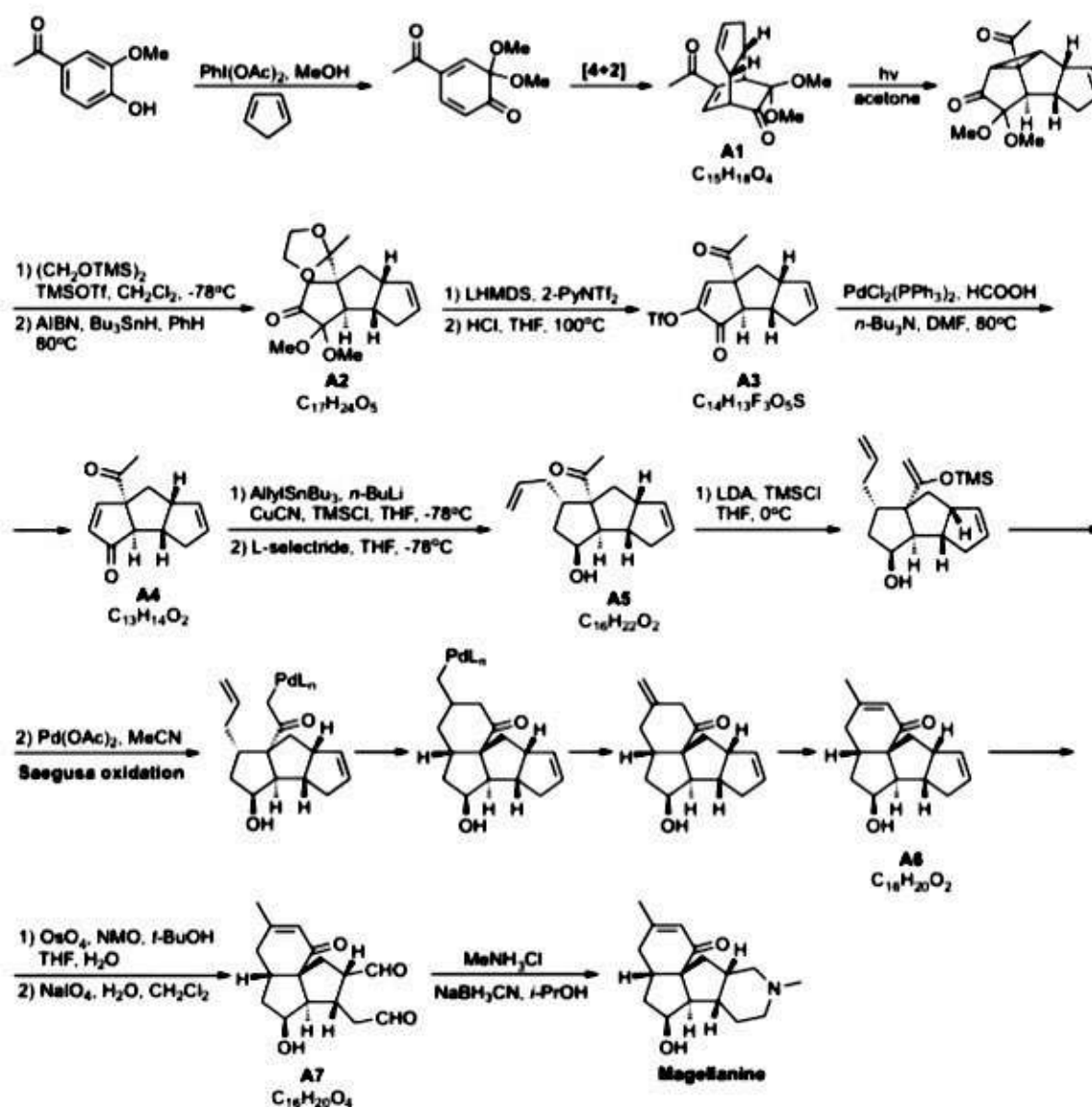


195

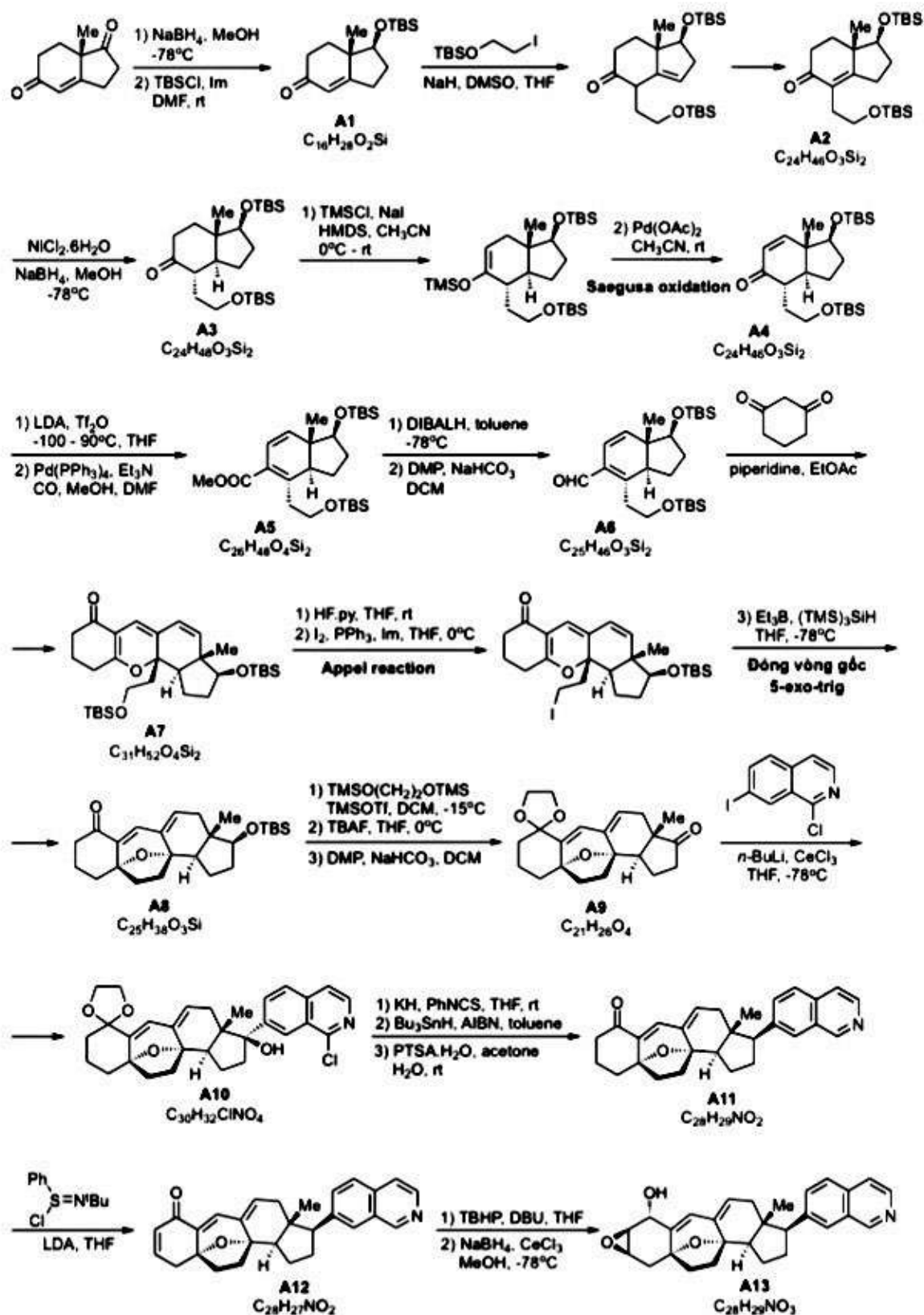
97. Magellanine

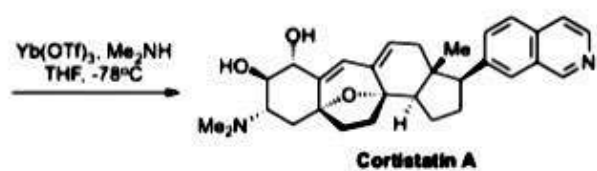


98. Magellanine



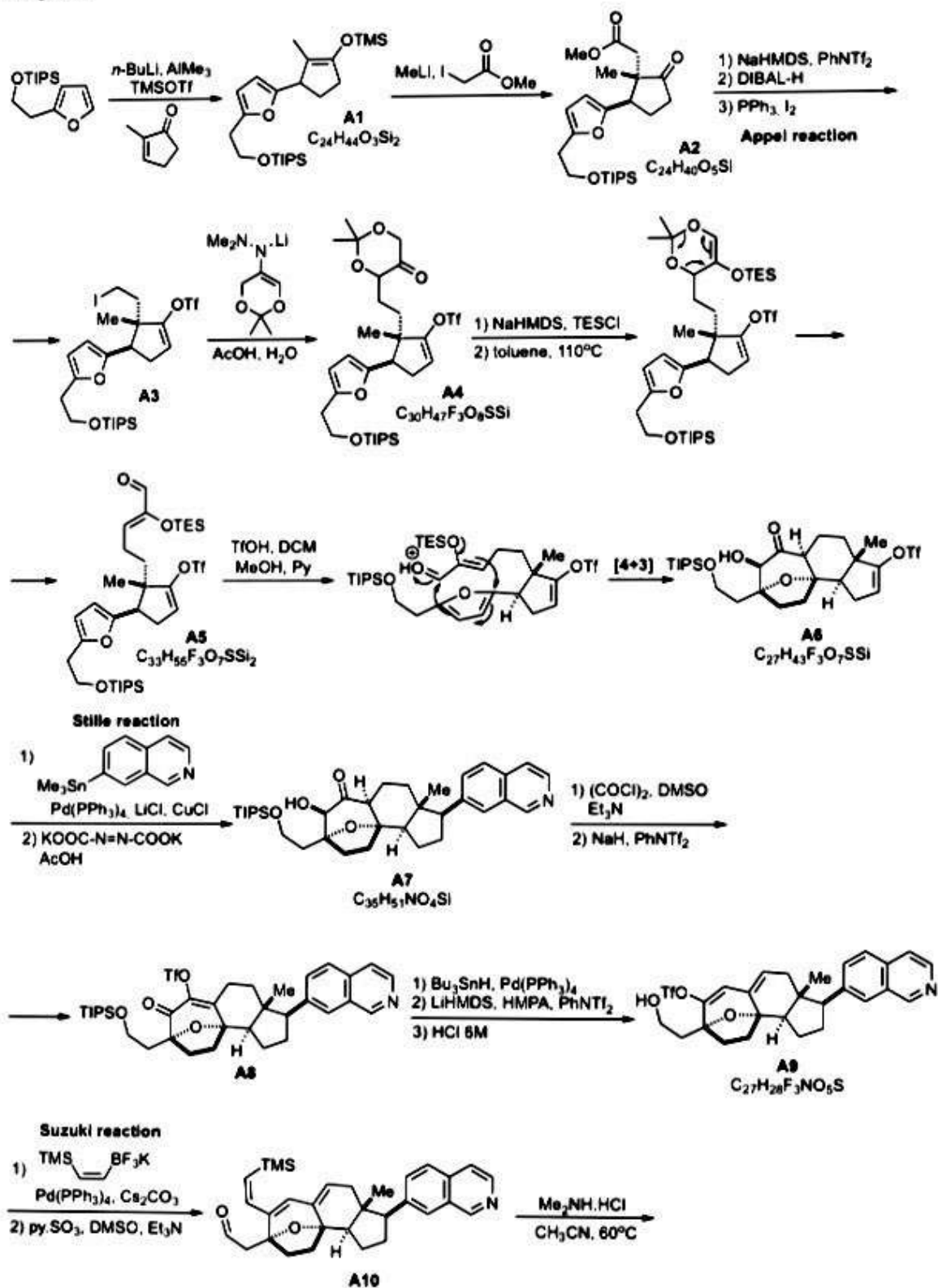
99. Cortistatin A





100. Cortistatin J

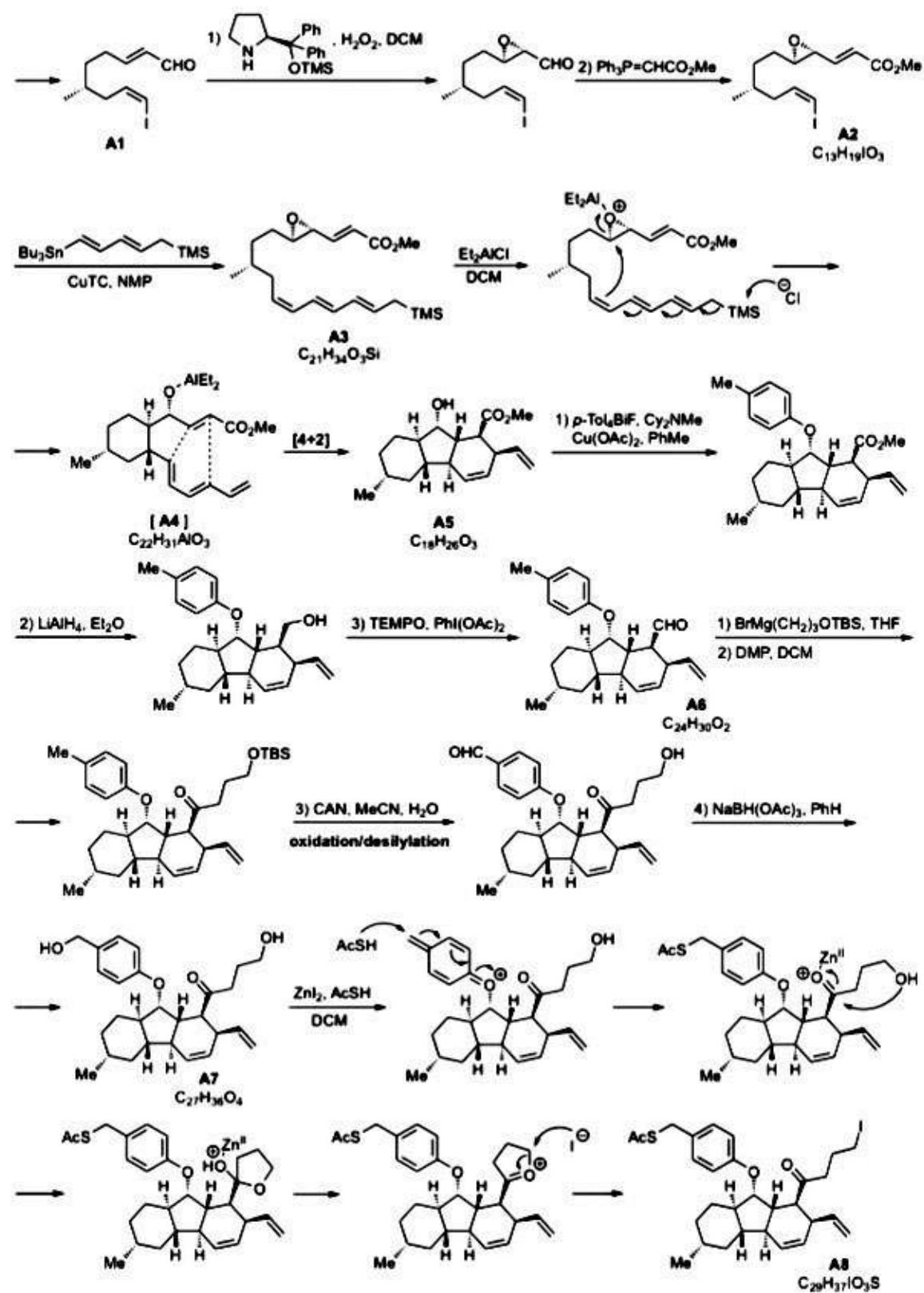
Đáp án

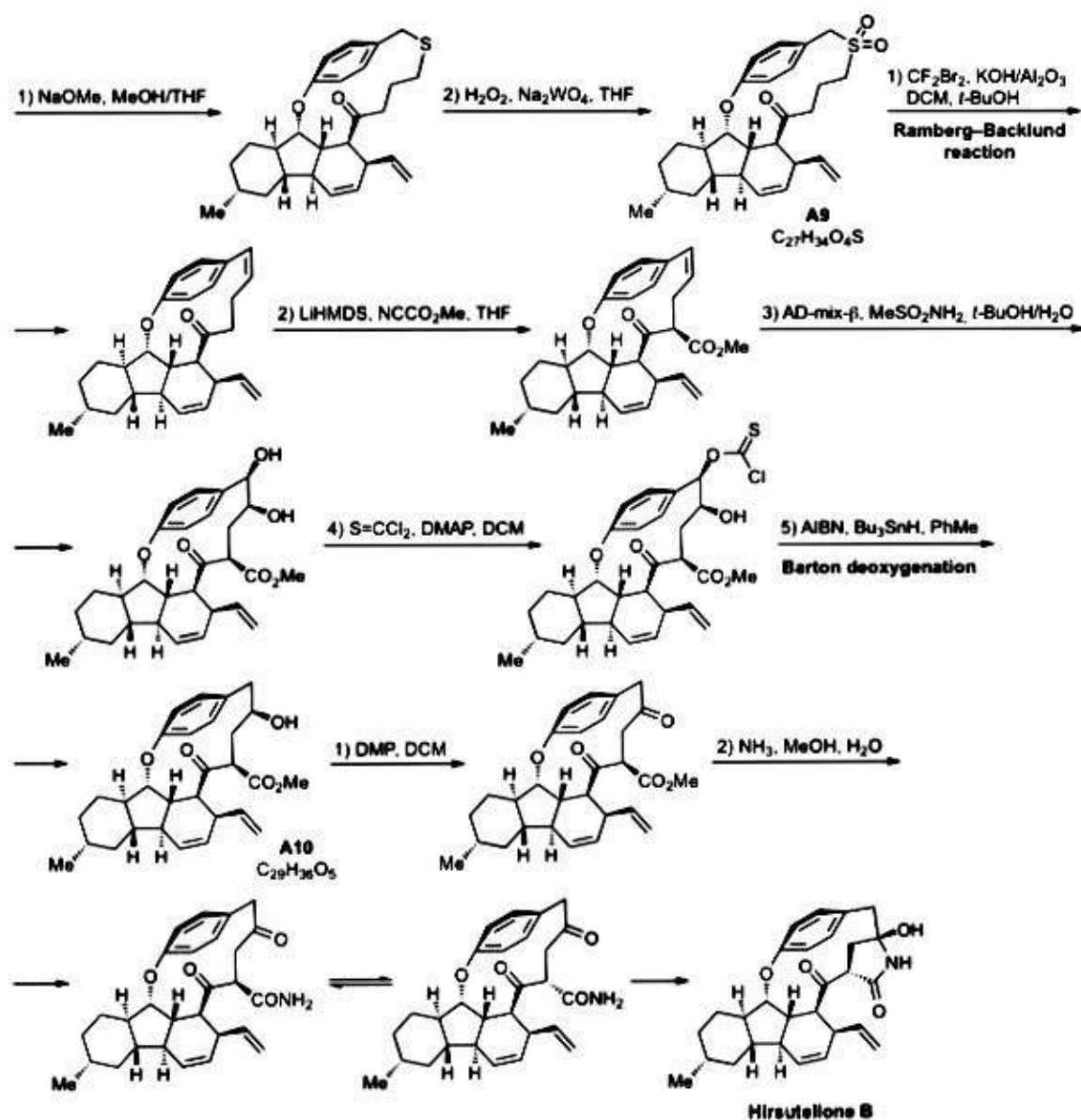




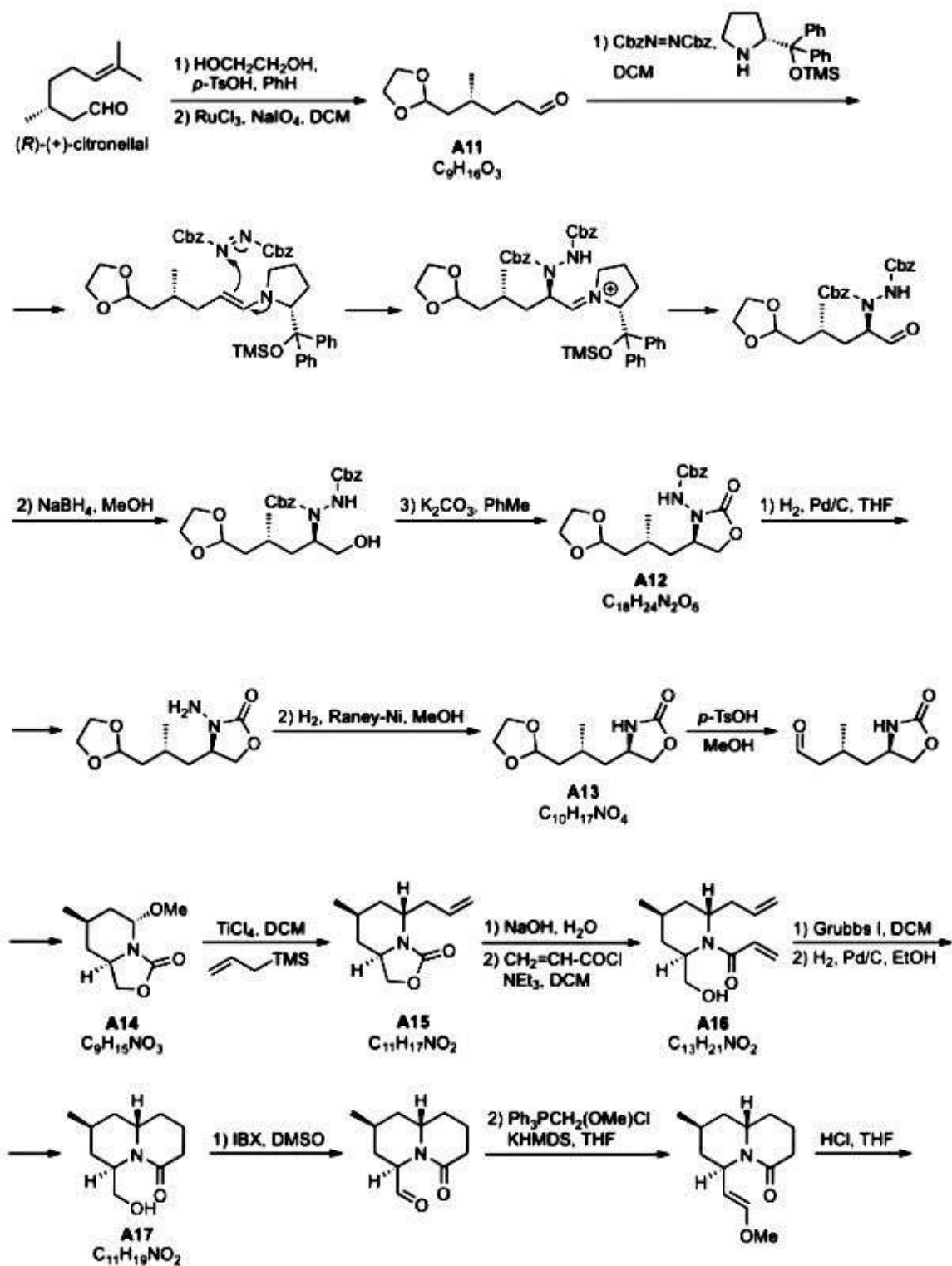
2. Chuyển hoá citronellal trong tinh dầu sả

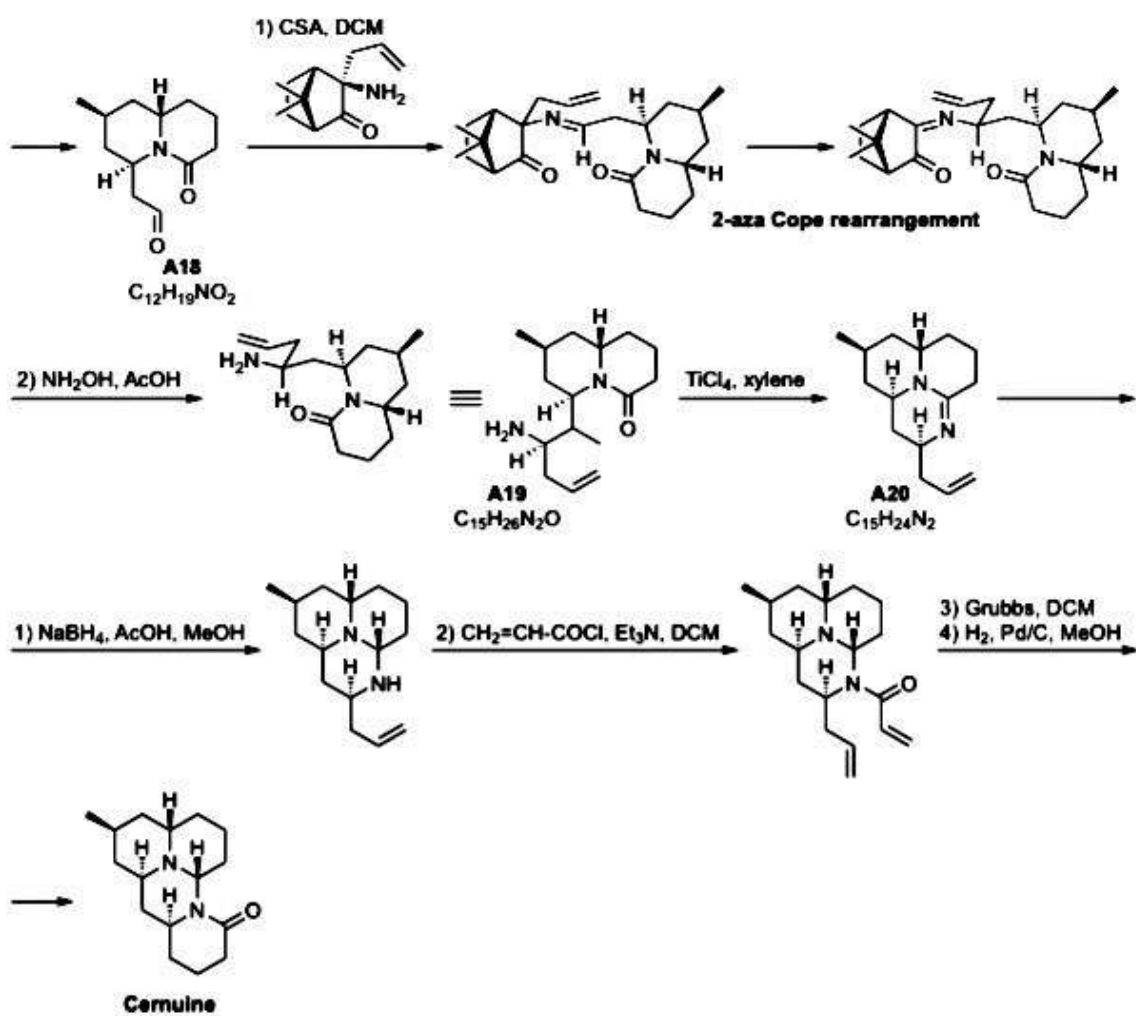
2.1.



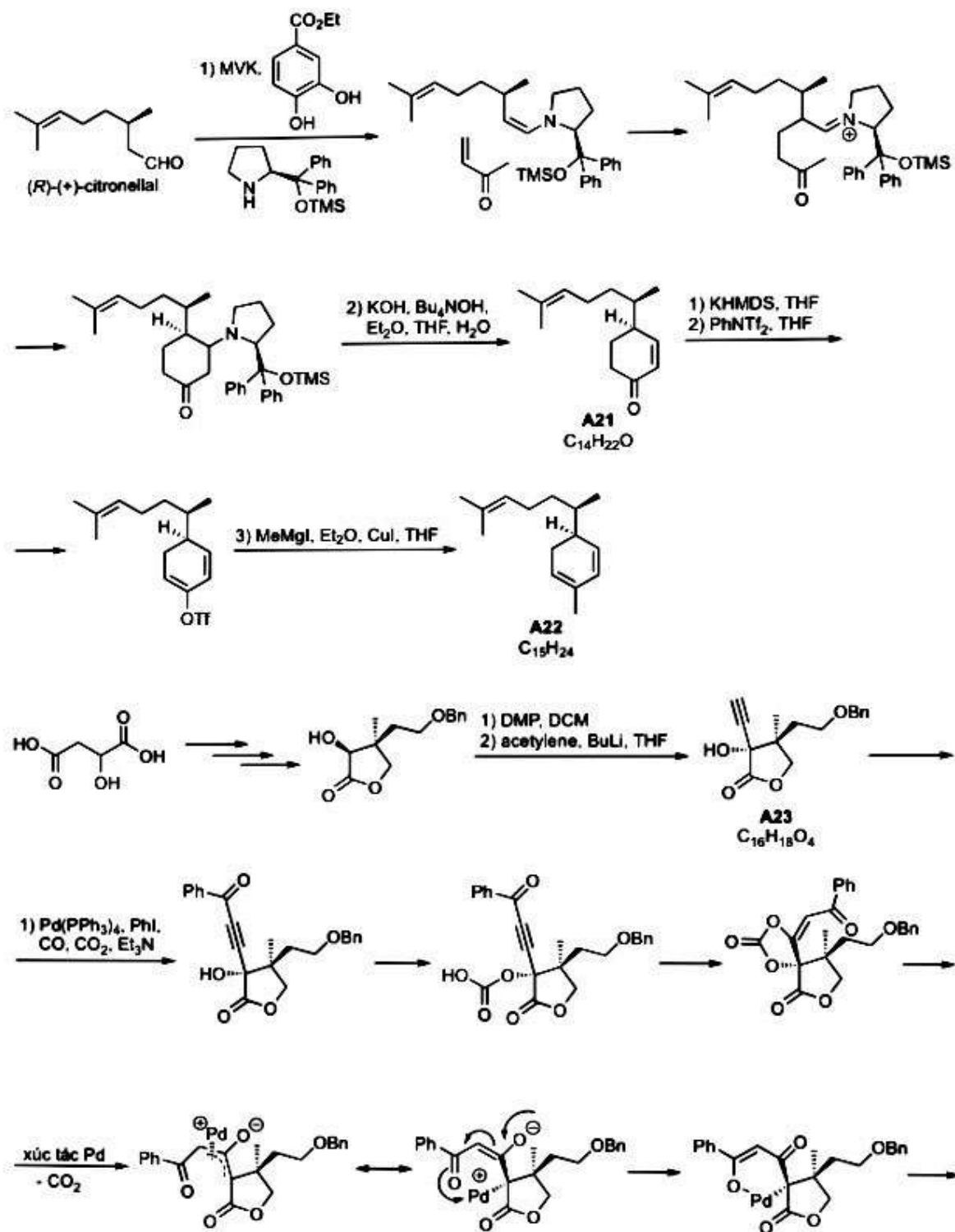


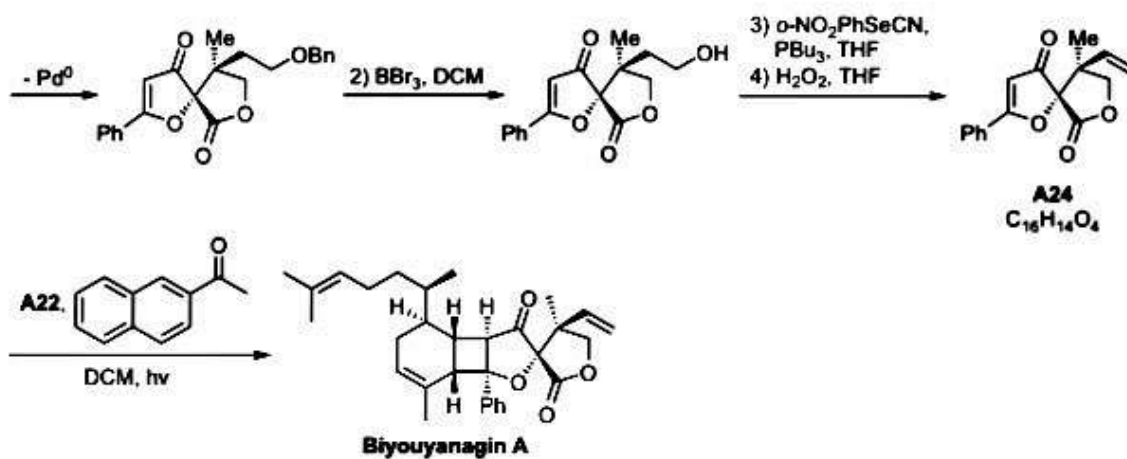
2.2.





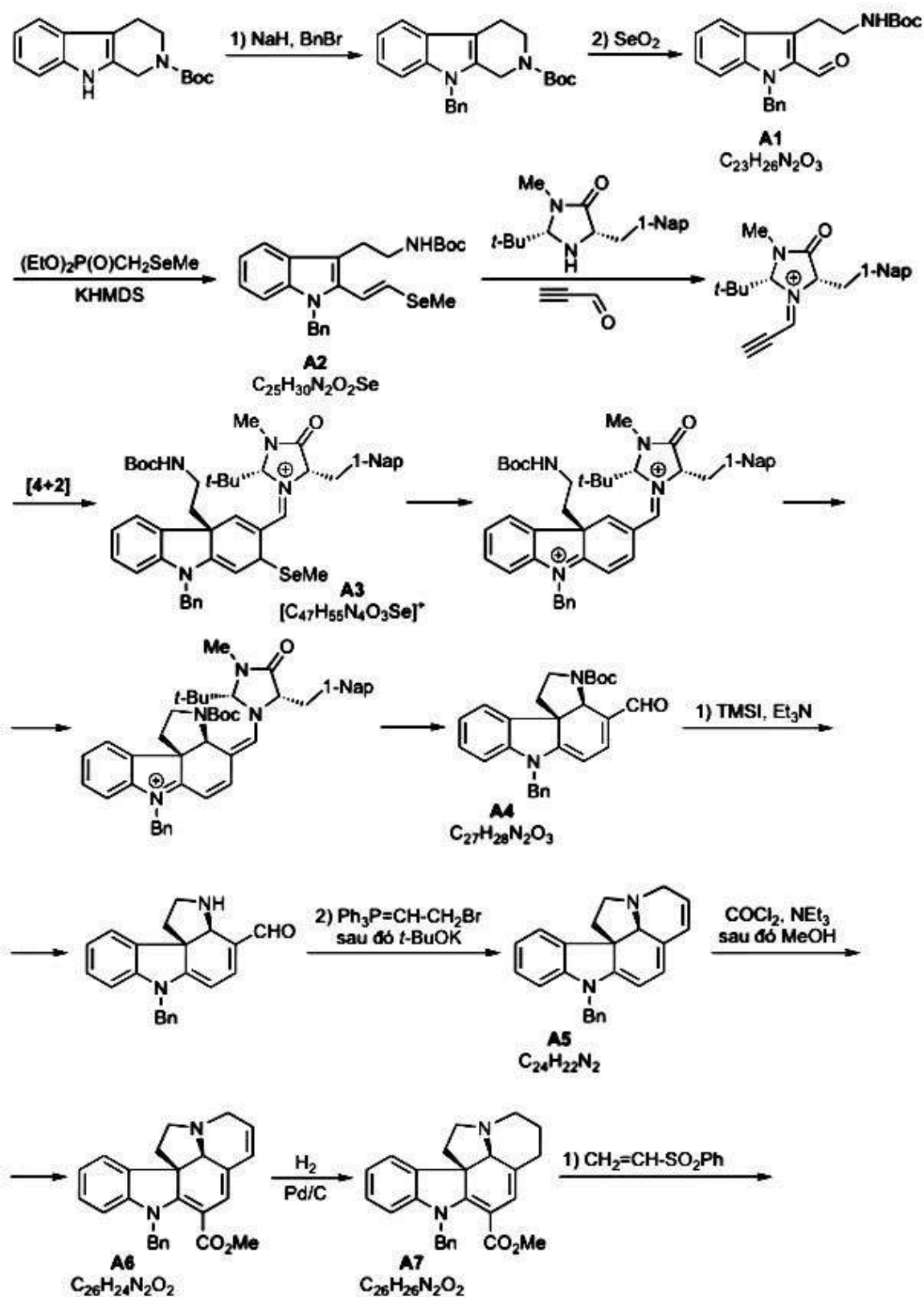
2.3.

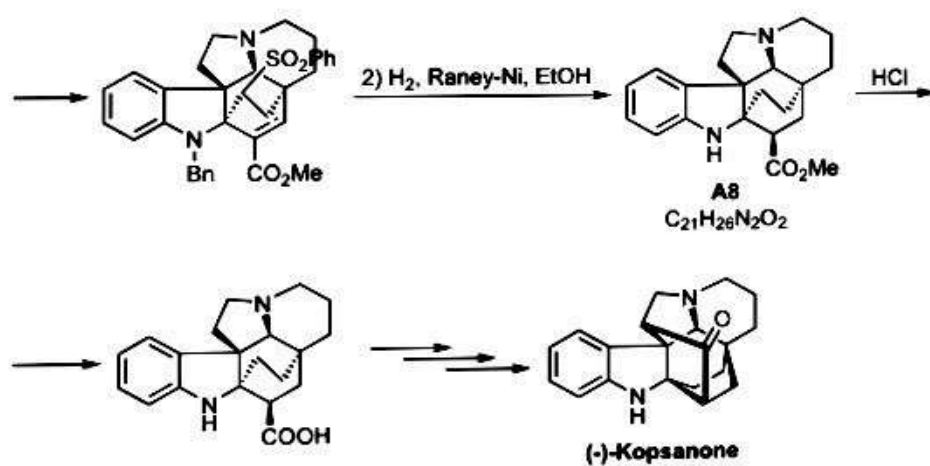




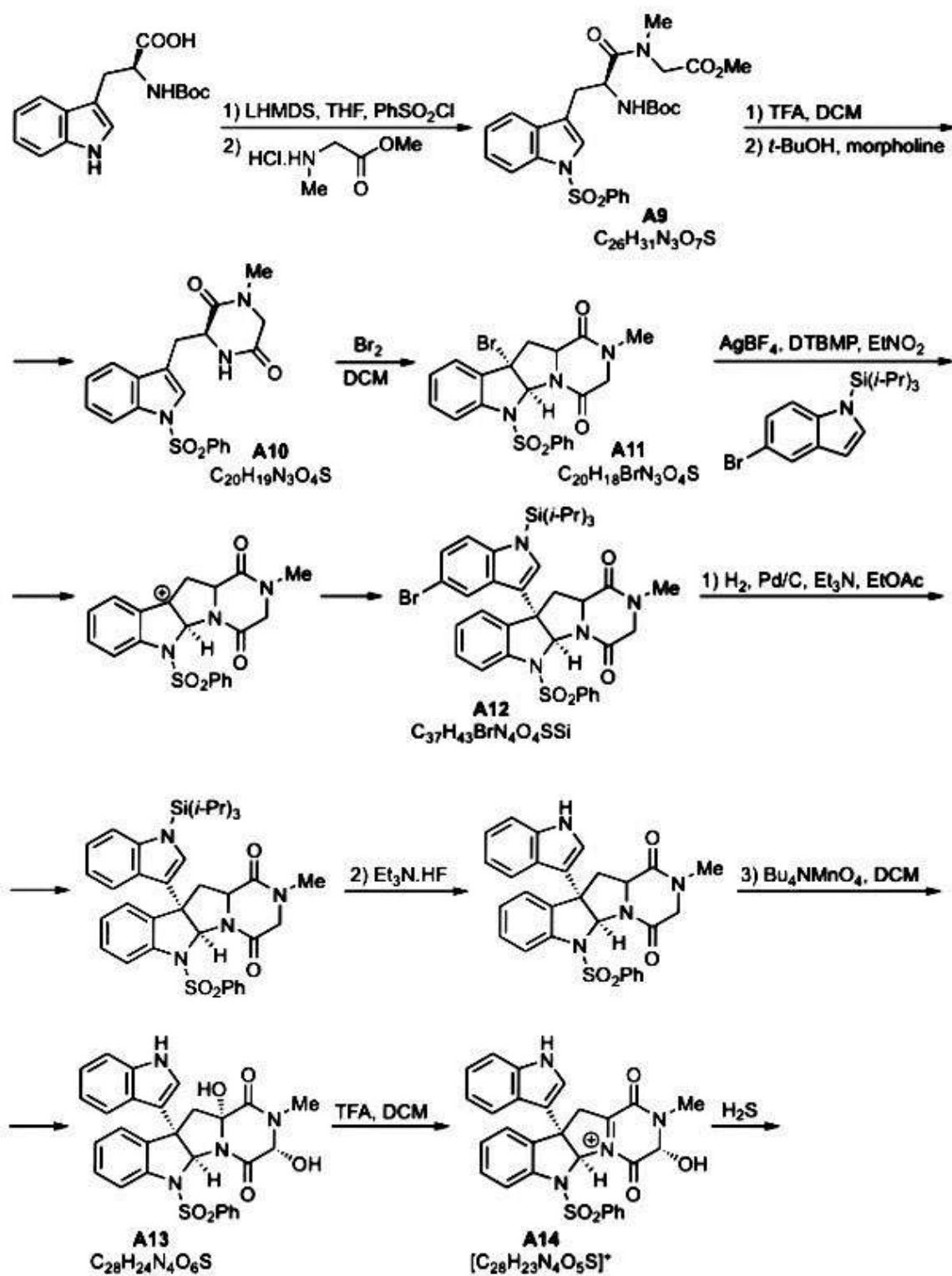
3. Hoá học của indole

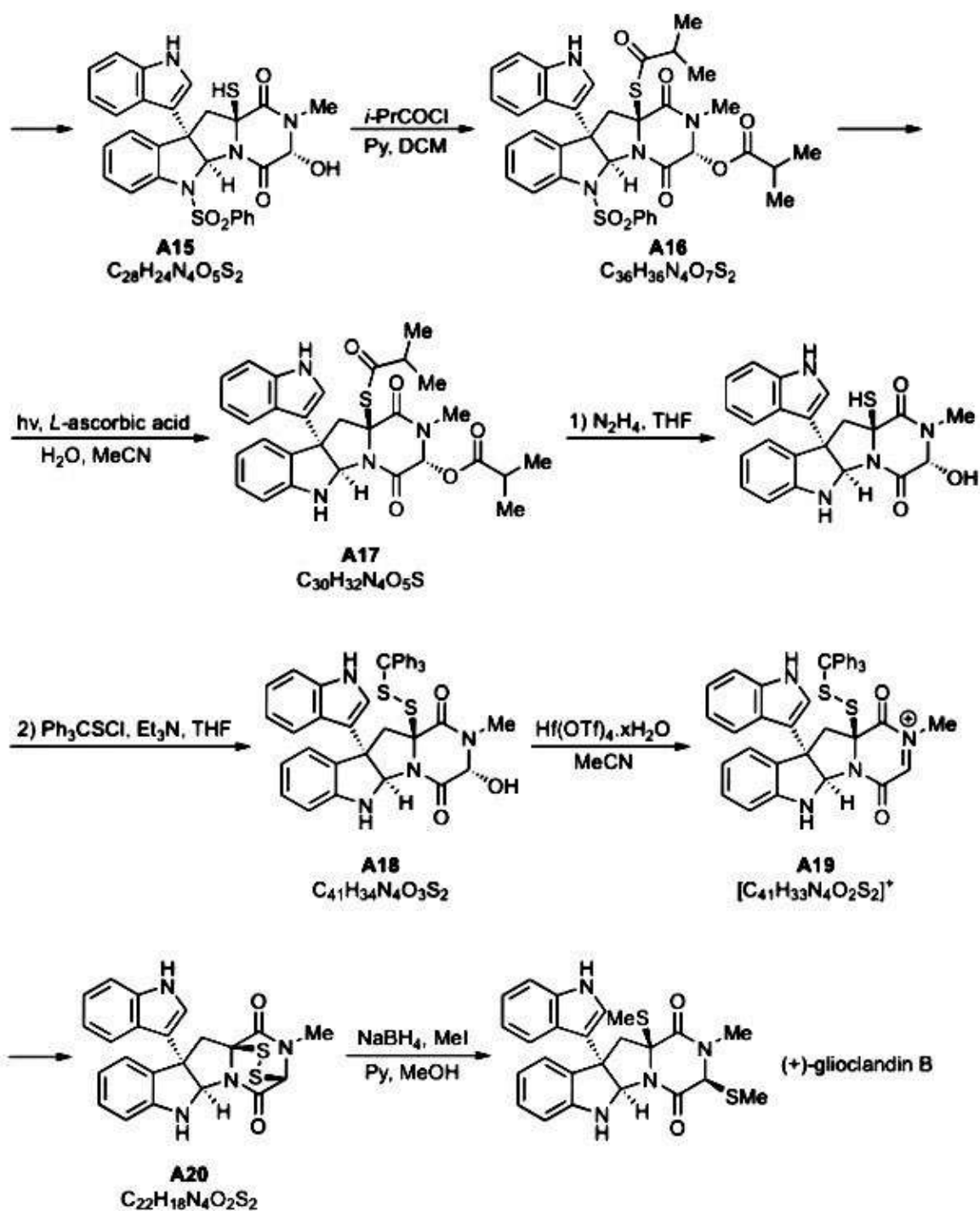
3.1.



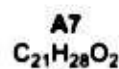
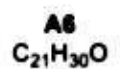
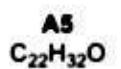
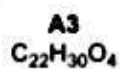


3.2.



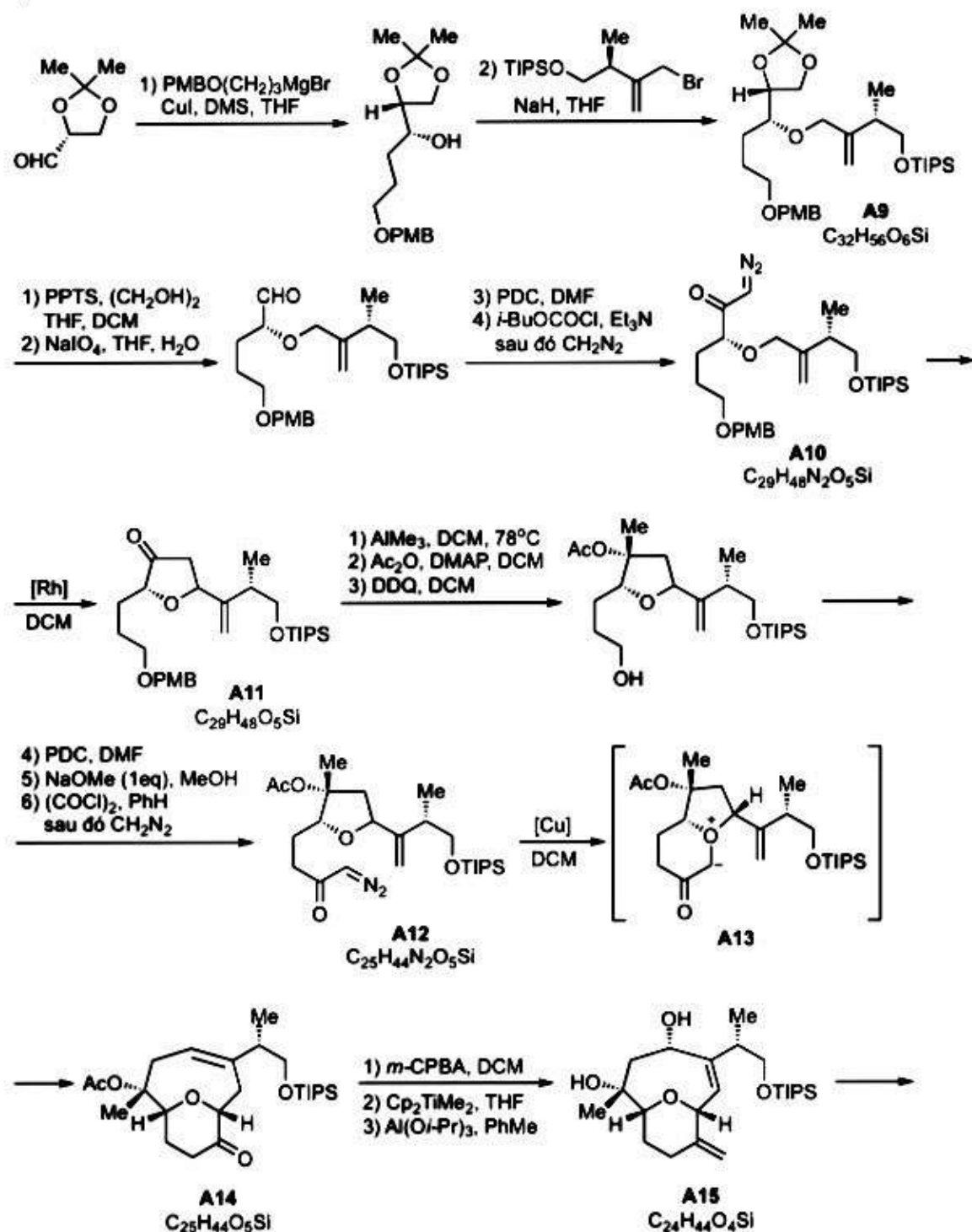


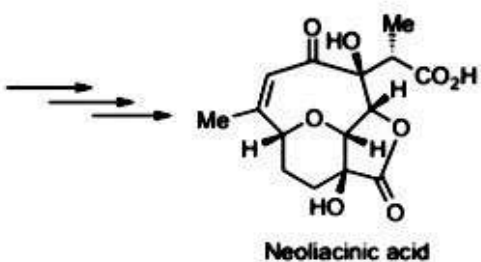
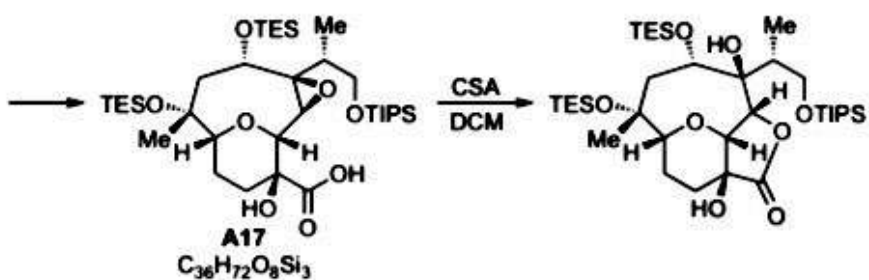
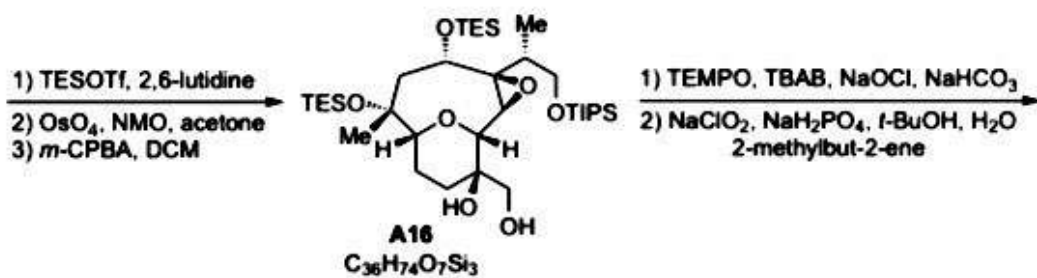
4.1.



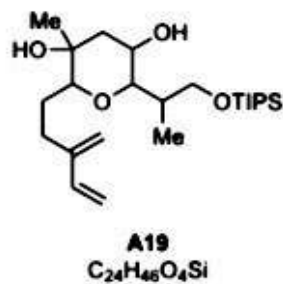
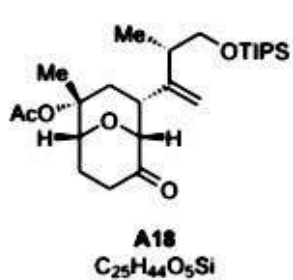
4.2.

a)



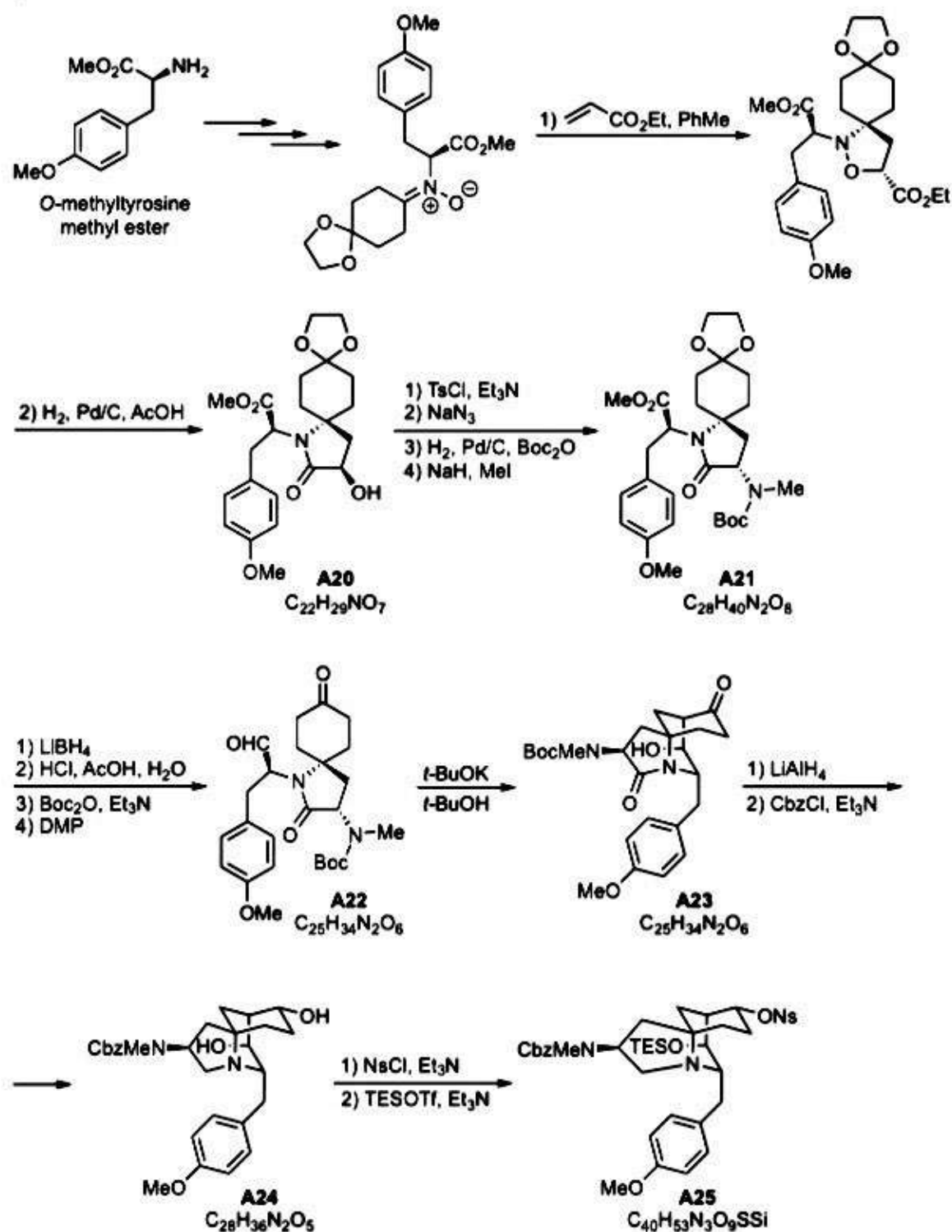


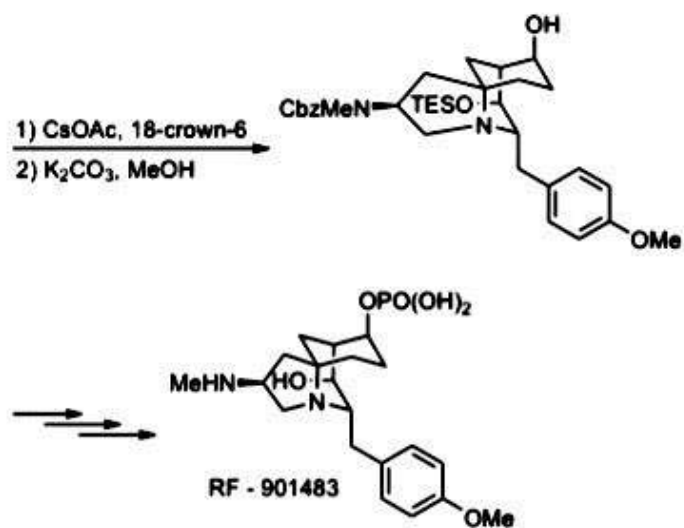
b)



4.3.

a)





b)

Cộng aldol theo 2 hướng:

